И. М. ГРЯЗНОВА
В. Г. ВТОРОВА

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

1

И. М. ГРЯЗНОВА
В. Г. ВТОРОВА

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ



МОСКВА
«МЕДИЦИНА»
1985

ББК 57.1
Г-92
УДК 618.3-06:616.379-008.64

Рецензенты: *Э. П. Касаткина проф., зав. каф. эндокринологии ЦОЛИУВ; А. Д. Исаева проф., зав. каф. акушерства и гинекологии УкрИУВ; З. И. Цюхно проф., зав. каф. эндокринологии УкрИУВ.*

Г92 **Грязнова И. М., Второва В. Г.** Сахарный диабет и беременность. — М.: Медицина, 1985. — 208 с., ил.

В пер.: 1 р. 20 к.; тираж 25 000 экз.

В монографии рассмотрены особенности течения и исход беременности при сахарном диабете. Большое внимание уделено исследованию гормональных и метаболических нарушений в системе мать — плод при сахарном диабете различной тяжести, длительности, степени компенсации и анализу их влияния на состояние плода и новорожденного. Представлены рекомендации по ведению беременности, родов и снижению перинатальной патологии при сахарном диабете. Предложена расширенная схема организации поэтапного оказания специализированной акушерской и эндокринологической помощи больным с данной патологией.

Монография рассчитана на акушеров, перинатологов, эндокринологов.

$Г\ \frac{4123000000-376}{039(01)-85}$ 203—85 **ББК 57.1**

ПРЕДИСЛОВИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом в последние десятилетия увеличивается во всем мире. Практика показывает, что диабет и беременность оказывают отрицательное влияние друг на друга [Романова Е. П., 1963; Баранов В. Г. и др., 1963]. Особенно неблагоприятно влияние сахарного диабета матери на внутриутробное развитие плода, нередко приводящее к его гибели, формированию пороков развития или рождению больных детей. Это позволяет отнести беременных, больных сахарным диабетом, и их детей в группу высокой степени риска. Таким образом проблема «сахарный диабет и беременность» является весьма актуальной не только в медицинском, но и социальном аспекте.

Организация специализированных по сахарному диабету акушерских отделений способствовала заметному улучшению прогноза беременности при данном заболевании [Грязнова И. М., Второва В. Г., 1974; Новиков Ю. И., Алипов В. И., 1977; Садаускас В. М. и др., 1980]. Однако и при наблюдениях в специализированных отделениях беременность является тяжелой нагрузкой для организма этих больных. Перинатальная смертность и заболеваемость их детей остаются более высокими, чем в общей популяции [Полякова Г. П., Уголева С. В., 1982], а пороки развития встречаются у них в 2 раза чаще, чем у потомства здоровых женщин [Сегельман М. М., 1975; Волченко К. П., Елагина Н. Ю., 1980, и др.]. Основная задача современной акушерской диабетологии — сохранение здоровья больных сахарным диабетом матерей и снижение перинатальной патологии их детей — решена неполностью, так как патогенез повреждающего влияния диабета матери на внутриутробное развитие плода еще не выяснен окончательно.

Несмотря на то что за последние годы опубликован ряд работ, посвященных изучению у больных сахарным диабетом матерей и плодов от них процессов метаболизма [Грязнова И. М. и др., 1974; Петрушина В. А., 1974; Савченко Т. Н., 1975; Себко Т. В., 1977; Уголева С. В., 1977; Комаров Е. К., 1978; Зуева Г. Б., 1980, и др.], отдельные виды обмена веществ не изучены. Недостаточно представлены также сведе-

ния о функциональном состоянии важнейших гормональных систем и особенностях всех звеньев микроциркуляции у этих больных. При этом наиболее серьезным пробелом следует считать практически полное отсутствие работ по комплексному изучению гормонально-метаболических взаимоотношений, существующих между организмами больных сахарным диабетом матерей, их плодов и новорожденных, которые играют ведущую роль в становлении компенсаторно-приспособительной реакции организма.

Мы попытались восполнить эти пробелы. Монография посвящена разработке и патогенетическому обоснованию мероприятий по рациональному ведению беременности и родов, профилактике и снижению перинатальной патологии при сахарном диабете, основанных на изучении гормонально-метаболического гомеостаза больных сахарным диабетом матерей, их плодов и новорожденных. Большое внимание уделено разработке патогенеза диабетической фетопатии.

Работа выполнялась на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова в специализированном по сахарному диабету акушерском отделении, где произведено родоразрешение более 3000 больных. Активное участие в разработке данной проблемы приняли сотрудники кафедры Т. В. Себко, Т. Н. Савченко, В. А. Петрушина, Н. Н. Кирбасова, Н. Г. Титова. Биохимические и гормональные исследования, а также изучение микроциркуляции проводили в лабораториях биохимии гормонов и микроциркуляции института под руководством проф. Ю. А. Князева, акад. АМН СССР, проф. В. В. Куприянова, за что приносим им, а также их сотрудникам Болховитиновой Л. М., В. А. Беспаловой и А. Н. Тихомирову глубокую благодарность.

В заключение авторы выражают надежду, что полученные результаты помогут свести к минимуму взаимное неблагоприятное влияние сахарного диабета и беременности и послужат исходным этапом для новых исследований. Все замечания по этой работе авторы примут с благодарностью.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с тем что заболеваемость сахарным диабетом за последние десятилетия увеличилась, акушерская диабетология приобрела важнейшее медико-социальное значение. Необходимость оказания медицинской помощи все возрастающему числу беременных с сахарным диабетом и новорожденным явилась стимулом для развития на грани трех смежных дисциплин — акушерства, эндокринологии и перинатологии, новой отрасли медицины — акушерской диабетологии.

Благодаря организации специализированного диспансерного наблюдения за беременными с сахарным диабетом, прогноз беременности у этих больных значительно улучшился: резко снизилась материнская смертность, которая, по данным Schlüssel (1967), Glatz и Stricker (1970), в настоящее время составляет 0,2—0,7%. Значительно реже стали наблюдаться такие грозные осложнения сахарного диабета, как кетоацидотическая и гипогликемическая кома и др. Однако беременность все же является крайне тяжелой нагрузкой для организма больной, способствуя повышению лабильности обменных процессов, увеличению инсулинорезистентности, развитию и прогрессированию сосудистых осложнений сахарного диабета.

Заметно снижена также перинатальная смертность среди больных сахарным диабетом: с 30—40% [Махудбекова М. К., 1965; Садаускас В. М., 1976] до 10—20% [Герасимович Г. Н. и др., 1977; Бенедиктов И. И. и др., 1980; Иванюта Л. У., Гутман Л. Б., 1981]. Однако только в специализированных акушерских отделениях для больных сахарным диабетом перинатальная смертность составляет менее 10% [Грязнова И. М. и др., 1974; Новиков Ю. И., Алипов В. И., 1980; Садаускас В. М. и др., 1980].

Частота пороков развития у новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом, равняется 6—10%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции [Сегельман М. М., 1975; Никитин А. И., 1976; Волченко К. Л., Елагина Н. Ю., 1980; Kitzmiller et al., 1978; Constan et al., 1980]. У таких новорожденных в течение продолжительного времени сохраняется резко выраженный синдром дизадаптации [Полякова Г. П., Уголева С. В., 1982; Gödal et al., 1975].

Таким образом, охрана здоровья беременных и рожениц, а также снижение частоты развития перинатальной патологии остаются важнейшими проблемами современной акушерской диабетологии.

Поскольку при сахарном диабете наблюдаются осложненное течение беременности и родов, неблагоприятное развитие потомства и отрицательное влияние беременности на течение основного заболевания, в нашей стране созданы специализированные отделения для беременных с сахарным диабетом.

Организация специализированной акушерской помощи является одной из прогрессивных форм развития советского родовспоможения. Концентрация в лечебном учреждении больных одного профиля не только улучшает их обследование и лечение, но также способствует воспитанию специалистов, хорошо знающих многообразные клинические проявления данного заболевания и, следовательно, способных оказать высококвалифицированную медицинскую помощь. Кроме того, работа в специализированном отделении, как правило, способствует углубленному научному изучению данного заболевания, на основании результатов которого разрабатывают рациональные, патогенетически обоснованные методы терапии. Таким образом, специализированные отделения представляют собой сочетание лечебного, консультативного, методического и научно-исследовательского центров.

Одно из первых в нашей стране специализированных акушерских отделений для больных сахарным диабетом создано в 1961 г. в Москве на базе акушерской клиники II Московского ордена Ленина медицинского института им. Н. И. Пирогова (II МОЛГМИ). Это отделение расположено в I Городской клинической больнице. В отделении проводят диспансерное наблюдение за беременными, больными сахарным диабетом, их стационарное лечение и родоразрешение, выявляют у беременных скрыто протекающие формы сахарного диабета, осуществляют большую консультативную и методическую работу с врачами женских консультаций и родильных отделений Москвы и других городов.

За время работы отделения были проведены роды более чем у 3000 больных сахарным диабетом. Наряду с этим систематически велась большая научная работа по изучению клинического течения беременности, родов и послеродового периода у больных сахарным диабетом, а также состояния плода и новорожденного. Изучены различные виды гормональных и метаболических нарушений при сахарном диабете и беременности. Производилось морфологическое исследование органов умерших детей, плаценты и матки, взятых во время кесарева сечения, осуществлялось комплексное изучение различных звеньев микроциркуляции.

В отделении систематически велось кардиомониторное наблюдение за состоянием плода, применялись ультразвуковое сканирование плода и другие современные методы функциональной диагностики. Впервые применен метод конъюнктивальной биомикроскопии для выявления особенностей микроциркуляции при сахарном диабете, а также изучения осмогомеостаза у матери и плода.

Результаты наших исследований показывают, что в организме беременной, роженицы и родильницы, страдающей сахарным диа-

бетом, а также у ее плода и новорожденного в той или иной степени нарушен гормонально-метаболический гомеостаз. Степень его нарушения зависит от ряда причин, главным образом от компенсации диабета матери во время беременности и родов, длительности заболевания диабетом и присоединившихся осложнений.

Полученные данные легли в основу разработанных нами принципов организации специализированной акушерской помощи больным сахарным диабетом, а также рационального ведения беременности, родов и послеродового периода у этих женщин.

За годы существования специализированного отделения не отмечено материнской смертности, а перинатальная смертность снизилась почти в 5 раз (с 32 до 7%). Опыт работы нашего отделения свидетельствует о том, что дальнейшее развитие специализированной помощи больным сахарным диабетом женщинам должно проходить одновременно по нескольким направлениям. В первую очередь необходимо продолжить углубленное изучение патогенеза диабетической фетопатии. Без этого невозможна дальнейшая разработка эффективной, патогенетически обоснованной терапии.

Следует также стремиться к укреплению связей между районными эндокринологами и врачами женских консультаций. Это позволит обеспечить возможно полную компенсацию сахарного диабета у женщин детородного возраста еще до наступления беременности и тем самым предохранить эмбрион и плод от повреждающего влияния обменных нарушений матери.

Необходимо изучать вопрос о целесообразности сохранения беременности у больных сахарным диабетом. Это связано с тем, что за последние годы отмечается тенденция разрешать сохранять беременность всем без исключения больным сахарным диабетом, в результате чего увеличилась частота прерывания беременности в поздние сроки по жизненным показаниям. Акушерам и эндокринологам следует совместно уточнить противопоказания к сохранению беременности у этих больных. Женщины, которым беременность противопоказана, должны быть предупреждены об этом заранее и снабжены соответствующими контрацептивами.

Существенным элементом перинатальной охраны плода у женщин, больных сахарным диабетом, является широкое использование комплекса методов динамического наблюдения за состоянием плода, применение рациональных, патогенетически обоснованных методов реанимации и выхаживания новорожденных, обязательная повсеместная организация специализированного наблюдения за потомством больных сахарным диабетом. Опыт показывает, что беременность и роды, как правило, ухудшают дальнейшее течение диабета, а дети матерей, страдающих сахарным диабетом, относятся к группе повышенного риска в отношении заболевания сахарным диабетом и другими обменно-эндокринными нарушениями. В связи с этим задача акушеров-гинекологов и эндокринологов — свести к минимуму взаимное неблагоприятное влияние сахарного диабета и беременности.

ГЛАВА 1. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Как известно, наиболее характерным проявлением клинически выраженного диабета является наличие гипергликемии и глюкозурии, на фоне которых отмечается ряд клинических симптомов: жажда, сухость во рту, слабость, полиурия, кожный зуд, значительное уменьшение массы тела. В связи с этим диагноз сахарного диабета в первую очередь основывается на определении содержания сахара в крови и моче. Для определения содержания сахара в крови чаще всего используют методы Хагедорна—Йенсена, Сомоджи—Нельсона, глюкозооксидазный и ортотолуидиновый. При определении концентрации сахара в крови по методу Хагедорна—Йенсена нормальными показателями считаются следующие: натощак не выше 120 мг% (6,6 ммоль/л), после приема пищи не выше 160 мг% (8,8 ммоль/л). При использовании ортотолуидинового, глюкозооксидазного метода или метода Сомоджи—Нельсона суточное содержание сахара в крови составляет 100—140 мг% (5,5—7,7 ммоль/л).

Уровень сахара в моче определяют с помощью поляриметрического метода. Для контроля за течением сахарного диабета важно также определить содержание ацетона в моче и кетоновых тел в крови.

Классификация сахарного диабета вне и во время беременности. В. Г. Баранов (1977) различает три степени тяжести сахарного диабета. К диабету I степени (легкий) относят те формы заболевания, при которых нет и не было кетоза, а уровень сахара в крови натощак, не превышающий 7,7 ммоль/л (140 мг%), удается снизить до нормы с помощью диетических мероприятий.

При диабете II степени (средней тяжести) гипергликемия натощак не превышает 12,1 ммоль/л (220 мг%), кетоз отсутствует или может быть устранен с помощью диеты, но для достижения нормогликемии необходимо назначить инсулин или перорально препараты, снижающие уровень сахара.

К диабету III степени (тяжелый) относят те формы заболевания, при которых гипергликемия натощак превышает 12,1 ммоль/л (220 мг%), отмечается склонность к ацидозу, часто наблюдаются лабильное течение заболевания и такие осложнения, как диабетическая ретинопатия и интеркапиллярный гломерулосклероз. Обязательным компонентом лечения в этой стадии является инсу-

лин. В отдельную группу выделяют диабет, впервые выявленный во время беременности, так называемый гестационный диабет.

Согласно современным представлениям, клинически выраженному диабету в течение определенного времени предшествует период, когда существующие в организме изменения еще не выявляются или могут быть обнаружены только с помощью специальных тестов, — так называемый скрыто протекающий диабет. Выделяют несколько стадий скрыто протекающего диабета. Наиболее ранней стадией является потенциальный диабет (термин «предиабет», согласно рекомендации экспертов ВОЗ, используют в настоящее время только ретроспективно для обозначения периода, предшествующего клинически выраженному диабету). При потенциальном диабете глюкозурия отсутствует, уровень сахара в крови натощак и в течение суток не выходит за пределы физиологических колебаний, толерантность к глюкозе не изменена, но при изучении анамнеза может быть выявлен ряд моментов, свидетельствующих об очень высокой предрасположенности к диабету.

В группу лиц с потенциальным диабетом должны быть отнесены:

а) лица, у которых оба родителя больны диабетом или болен один из родителей, но у второго отмечается наследственная предрасположенность к диабету;

б) второй из однояйцевых близнецов, из которых один уже болен клинически выраженным диабетом;

в) женщины, родившие детей с массой тела свыше 4,5 кг или мертвого ребенка, у которого на вскрытии при отсутствии эритробластоза выявлена гиперплазия островкового аппарата поджелудочной железы.

Для «субклинического» (синонимы: «асимптоматический», «химический») диабета также характерно наличие нормогликемии и аглюкозурии, но отмечаются нарушения толерантности к углеводам, которые могут быть выявлены с помощью глюкозотолерантного теста.

В течение последних лет были получены новые научные данные о патогенезе сахарного диабета. В связи с этим в 1979 г. на втором заседании ВОЗ была предложена новая классификация сахарного диабета.

А. Клинические типы.

I. Сахарный диабет:
инсулинзависимый (ИЗД) — тип I,
инсулинонезависимый (ИНЗД) — тип II,
у больных без ожирения,
у больных с ожирением.

II. Другие типы сахарного диабета, включающие диабет, связанный с определенными условиями или синдромами, в том числе:
1) заболеваниями поджелудочной железы;
2) эндокринными заболеваниями;
3) состояниями, вызванными применением лекарственных и химических веществ;
4) нарушениями рецепции к инсулину;
5) определенными генетическими синдромами;

6) смешанными причинами.

III. Нарушенная толерантность к глюкозе:
у больных без ожирения
у больных с ожирением.

Нарушенная толерантность к глюкозе, сочетающаяся с определенными синдромами и условиями, перечисленными выше (1—6).

IV. Диабет беременных.

Б. Достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но значительно повышенным риском развития диабета).

Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе.
Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД — тип I) соответствует юношескому, или ювенильному, типу диабета, выделенному в предыдущих классификациях. Чаще всего это заболевание встречается у детей и подростков, оно характеризуется острым началом, инсулинопенией, склонностью к частому развитию кетоацидоза. Этот тип диабета имеет генетическую основу. В сыворотке крови больных часто обнаруживают антитела к клеткам островков Лангерганса, у них часто возникают такие осложнения, как макро- и микроангиопатии, нейропатии и др.

Инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНЗД — тип II) в предыдущих классификациях описывался как диабет взрослых. Он чаще развивается после 40 лет. Заболевание протекает с незначительными обменными нарушениями. Как правило, больные обходятся без экзогенного введения инсулина, и для компенсации углеводного обмена требуются соответствующая диетотерапия и введение сахароснижающих препаратов. При диабете II типа редко появляются сосудистые осложнения. ИНЗД также имеет генетическую основу, которая проявляется более отчетливо, чем при ИЗД (семейные формы диабета), и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. У 60—90% больных, страдающих ИНЗД, имеется ожирение. Антитела к клеткам островков Лангерганса в крови больных при этом типе диабета отсутствуют.

Другие типы сахарного диабета встречаются при различных формах патологий, при которых проявления диабета не обязательны.

Нарушенная толерантность к глюкозе ранее описывалась как химический диабет, асимптоматический диабет, субклинический диабет, латентный диабет. Это состояние характеризуется непостоянством симптомов, при этом нарушение толерантности к глюкозе нередко самостоятельно нормализуется.

Нарушение толерантности к глюкозе устанавливают в тех случаях, когда уровень глюкозы в крови натощак ниже 7,8 ммоль/л (140 мг/100 мл), а через 2 ч после сахарной нагрузки (75 мг глюкозы) он колеблется от 7,8 до 11,1 ммоль/л (140—200 мг/100 мл).

Диабет беременных. В эту группу включают больных, у которых нарушенная толерантность к глюкозе впервые выявляется

во время беременности. Женщины, страдавшие сахарным диабетом до беременности, в эту группу не входят.

Особое внимание следует уделить **достоверным классам риска**. В эту группу включают лиц, у которых наблюдается нормальная толерантность к глюкозе, но раньше у них отмечалась гипергликемия или нарушенная толерантность к глюкозе. Сюда относят женщин с диабетом, обнаруженным во время беременности, у которых после родов нормализовалась толерантность к глюкозе. В эту группу входят также больные сахарным диабетом и ожирением, у которых нормализовалась толерантность к углеводам.

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе в предыдущих классификациях описывались как предиабет, потенциальный диабет. В эту группу входят лица с нормальной толерантностью к глюкозе, у которых отмечается повышенный риск возникновения сахарного диабета.

Повышенный риск развития ИЗД отмечается у лиц, у которых в сыворотке крови обнаруживаются антитела к клеткам островков поджелудочной железы, у однояйцевых близнецов от родителей, больных ИЗД, и у сибсов больных ИЗД, особенно с идентичными типами, распространенными среди больных с этим типом диабета.

Лицами с повышенным риском развития ИНЗД являются близнецы, родители которых страдают этим заболеванием, сибсы больных ИНЗД, женщины, родившие живого или мертвого ребенка с массой тела более 4,5 кг.

Для своевременной оценки прогноза беременности у больных сахарным диабетом разработан ряд классификаций, в основу которых положено наличие факторов, оказывающих наиболее выраженное влияние на течение и исход беременности у этих больных. Большое распространение получила классификация P. White (1946), согласно которой распределение беременных по соответствующим классам проводят в зависимости от особенностей прегестационного течения диабета (потребность в инсулине, продолжительность заболевания и возраст больной в момент его выявления, наличие сосудистых осложнений). В классификации, предложенной J. Pedersen и L. Pedersen (1965), основное внимание обращено на наличие «прогностически неблагоприятных признаков во время беременности — PBSP» (развитие позднего токсикоза, острого пиелонефрита, прекомы или тяжелого кетоацидоза, отсутствие лечения).

Осложнения сахарного диабета. Следствием недостатка в организме инсулина является нарушение утилизации тканями глюкозы и выраженное увеличение кетогенеза в печени, в результате чего в крови значительно повышается содержание глюкозы и накапливаются ацетон, ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты. Симптомами нарастающего кетоацидоза — «**прекоматозного состояния**» — являются жажда, рвота, сонливость, анемия, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. В этой стадии заболевания сознание у больных сохранено, хотя иногда могут наблюдаться начальные нарушения психики.

Классификация сахарного диабета у беременных по P. White (1946)

Класс A Химический диабет (диета+пероральные средства)

	Возраст при развитии заболевания, годы		Длительность заболевания, годы	Наличие ретинопатии
Класс B	20	и (или)	10	Нет
Класс C	10—19	»	10—19	»
Класс D	10	»	20	Есть

Класс F Наличие у беременных диабетической нефропатии и (или) пролиферативная нефропатия

Прогрессирование кетоацидоза постепенно приводит к значительному обезвоживанию организма и потере электролитов, что обусловливает нарастание сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, а также развитие коматозного состояния. Кетонемическая кома характеризуется обезвоживанием организма, олигурией, снижением тургора кожи и упругости глазных яблок, снижением сухожильных рефлексов, адинамией, частым пульсом слабого наполнения, падением артериального давления, глубоким шумным дыханием типа Куссмауля, потерей сознания и коллапсом. Иногда при кетонемической коме отмечаются разлитые боли в животе и болезненность печени при пальпации, что может служить причиной установления ошибочного диагноза перитонита.

При лабораторном исследовании выявляют выраженную гипергликемию и гиперкетонемию, высокое содержание глюкозы и ацетона в моче, метаболический ацидоз, повышение осмолярности крови, выраженную азотемию, гипокалиемию и гипонатриемию. Для кетонемической комы характерны также высокий лейкоцитоз и увеличенный показатель гематокрита.

Значительно более редким, но грозным осложнением диабета является некетонемическая гиперосмолярная кома, которая характеризуется резкой гипергликемией, гиперосмолярностью и дегидратацией при отсутствии ацетонурии и нормальном или слегка повышенном содержании кетоновых тел в крови. Клиническая картина при гиперосмолярной коме отличается от проявлений кетонемической комы отсутствием запаха ацетона в выдыхаемом воздухе, нарушений дыхания типа Куссмауля, наличием выраженного психомоторного возбуждения.

При лабораторном исследовании выявляют очень высокую гипергликемию и глюкозурию. Содержание кетоновых тел не увеличено, ацетон в моче отсутствует. Наблюдаются гипернатриемия, увеличение содержания мочевины в крови, повышение осмолярности крови. Уровни pH и щелочного резерва существенно не изменены.

Передозировка инсулина, повышение чувствительности больных к инсулину или погрешность в диете (отсутствие поступления в организм углеводов к моменту максимального действия инсулина) приводят к значительному уменьшению содержания сахара в

крови — гипогликемическому состоянию. Наиболее ранними симптомами гипогликемии являются бледность, беспокойство, чувство страха, слабость, ощущение голода, потливость, тремор конечностей, онемение кончика языка, парестезии, учащение пульса. В дальнейшем нарушается координация движений появляются смазанность речи, афазия, психомоторное возбуждение, судороги, помутнение сознания, иногда делирий. При таких явлениях у больной развивается коматозное состояние.

В отличие от кетоацидоза, который нарастает постепенно, гипогликемическое состояние, как правило, развивается в течение короткого промежутка времени. У некоторых больных это состояние возникает так быстро, что ни сама больная, ни окружающие не замечают ранних симптомов, и потеря сознания наступает как бы внезапно.

Диабетические микроангиопатии представляют собой генерализованные изменения в базальных мембранах мелких сосудов глазного дна, почек, кожи, мышц, нервов, желудочно-кишечного тракта и других органов. Основными клиническими проявлениями диабетических микроангиопатий являются диабетическая ретинопатия и диабетический гломерулосклероз.

В развитии диабетической ретинопатии различают несколько стадий. Вначале отмечаются появление микроаневризм, расширение вен сетчатки, образование экссудатов, затем развиваются кровоизлияния, что обусловливает снижение зрения. Наиболее тяжелой, необратимой формой диабетической ретинопатии считается пролиферативная ретинопатия, которая может привести к отслойке сетчатки глаза и слепоте.

Начальным клиническим проявлением диабетического гломерулосклероза является протеинурия, затем присоединяются отеки, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, гипертензия, почечная недостаточность, уремия. Основной мерой профилактики диабетических микроангиопатий является полноценная компенсация сахарного диабета.

Во время беременности часто отмечается прогрессирование диабетической ретинопатии, а на фоне диабетического гломерулосклероза развиваются тяжелые формы позднего токсикоза, в связи с чем нередко возникает необходимость прерывать беременность. Вследствие этого непременным условием ведения беременности при сахарном диабете является постоянное офтальмологическое наблюдение и тщательное исследование функции почек с применением дополнительных методов исследования (определение клиренса эндогенного креатинина, иммунохимический анализ и посев мочи).

Течение сахарного диабета во время беременности. То, что беременность, роды и послеродовый период оказывают выраженное влияние на течение сахарного диабета, было известно еще в прошлом столетии. Так, Graefe (1898), описывая влияние беременности на течение этого заболевания, отмечал особую склонность беременных к развитию кетоацидоза и диабетической комы.

Согласно его наблюдениям, обмен веществ у больных сахарным диабетом после родов улучшается, но затем через непродолжительный период вновь ухудшается.

С течением времени по мере увеличения числа клинических наблюдений в литературе накопилось достаточное количество сведений об особенностях углеводного обмена беременных, рожениц, и родильниц с сахарным диабетом. Полученные данные позволили исследователям прийти к заключению о значительно более лабильном течении обменных процессов у больных сахарным диабетом во время беременности, повышенной склонности этих женщин к развитию таких грозных осложнений, как кетоацидоз и гипогликемическое состояние.

Однако в оценке особенностей течения сахарного диабета в различные периоды беременности среди исследователей существуют известные разногласия. В то время как P. White (1946) на основании собственных клинических наблюдений пришла к выводу о прогрессирующем ухудшении течения сахарного диабета во время беременности, W. Given и соавт. (1950) считают, что течение диабета во время беременности остается без существенных изменений. Е. П. Романова (1963) на основании тщательного изучения данных литературы и исследования особенностей обмена веществ у наблюдавшихся ею беременных установила, что существует определенная цикличность заболевания в разные периоды беременности. По мнению H. Wittlinger и F. Willy (1972), развитие изменений обменных процессов у беременных, больных сахарным диабетом, можно условно разделить на три периода.

Первый период (приспособление) продолжается до 16-й недели беременности. Он чаще всего характеризуется улучшением толерантности организма к углеводам и снижением потребности в инсулине (до 30%), что объясняется влиянием хорионического гонадотропина, который повышает активность гликолитических энзимов на периферии. Согласно точке зрения R. Hauschild (1972), эти изменения усугубляются более выраженной потерей углеводов (токсикоз первой половины беременности) и усиленным расходом их в эмбриональном периоде.

Снижение потребности в инсулине в I триместре беременности наблюдали Д. Е. Янкелевич (1968), L. Horky (1965), G. Constam (1975) и др. Противоположной точки зрения придерживаются Е. П. Камышева и М. Т. Кузнецова (1969), которые наблюдали у больных сахарным диабетом повышенную потребность в инсулине с первых дней беременности.

Второй период продолжается приблизительно с 16-й по 28-ю неделю беременности. В это время течение сахарного диабета под влиянием активации гипофизарно-надпочечниковых и плацентарных гормонов стабилизируется на уровне, характерном для более высокой потребности организма в инсулине. Большинство исследователей [Кулиева И. Г., 1956; Романова Е. П., 1963; Второва В. Г., 1965; Агапова Е. Н. и др., 1980; Lange, 1960; Plotz, Davis, 1962; Hartl, 1969, и др.] отмечали со второй половины беременно-

сти ухудшение течения заболевания, что характеризовалось увеличением потребности организма в инсулине, появлением типичных жалоб, повышенной склонностью к ацидозу. Ухудшение течения сахарного диабета во второй половине беременности, по-видимому, связано с активацией контринсулярного действия плаценты [Knopp et al., 1973].

Е. П. Романова (1963) и Koller (1953) отмечали в этот период беременности наличие у женщин с сахарным диабетом кетоацидоза, а при несвоевременном установлении диагноза и отсутствии адекватного лечения — развитие прекоматозных и коматозных состояний. Constam (1975) обращает внимание на то, что у беременных развитие кетоацидоза начинается при значительно более низком уровне гликемии, чем вне беременности. В связи с более ранними диагностикой и лечением диабета у беременных такие грозные осложнения, как прекоматозное состояние и кома, в настоящее время встречаются сравнительно редко.

Третий период начинается после 28 нед беременности. Для него характерны увеличивающаяся потребность в инсулине, повышенная склонность к ацидозу, снижение толерантности к углеводам [Hauschild, 1972; Wittlinger, Willy, 1972]. Однако к концу беременности наблюдается снижение потребности организма в инсулине, что при стабильной дозе вводимого инсулина может привести к появлению гипогликемии, которая довольно легко переносится самими беременными, но может значительно ухудшить состояние плода. Это объясняется уменьшением синтеза контринсулярных гормонов плацентой [Worm, 1959], что может наблюдаться при увеличении плацентарной недостаточности. Значительное снижение потребности организма беременных в инсулине следует рассматривать как прогностически неблагоприятный симптом [Педерсен Е,. 1979].

Второе объяснение этому явлению было дано С. Г. Генесом (1951). Автор расценивает увеличение толерантности организма к углеводам как результат гиперактивности инсулярного аппарата плода. Отмеченное в исследованиях Е. П. Романовой (1963) и Mestwerdt (1965) заметное ухудшение течения диабета у беременных после антенатальной гибели плода можно рассматривать как подтверждение зависимости уровня гликемии матери от активности инсулярного аппарата плода.

Наблюдаемое в родах повышение продукции адаптивных контринсулярных гормонов, реактивно возникающее в ответ на родовой стресс, способствует ухудшению течения диабета, в связи с чем у ряда рожениц повышается уровень гликемии, возникает опасность развития ацидоза. Однако усиленное мышечное напряжение роженицы и часто наблюдающийся отказ от пищи во время родов оказывают противоположное действие, вследствие чего возможно развитие гипогликемического состояния.

Сразу же после родов толерантность организма к углеводам резко повышается, в связи с чем необходимо уменьшить дозы вводимого инсулина [Грязнова И. М. и др., 1975; Essex et al., 1973].

В период лактации потребность в инсулине ниже, чем вне беременности.

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при сахарном диабете. За последние десятилетия в связи с эффективностью инсулинотерапии и применением рациональной физиологической диеты у большинства больных сахарным диабетом женщин нормализовалась репродуктивная функция. Исключение, по мнению В. Н. Зубкова (1980), Kuorre (1969), Pavel и Piepta (1972), составляют больные детским и юношеским диабетом, у которых фертильность несколько снижена. Однако с этими выводами не согласны Steinbach и соавт. (1983), которые при обследовании беременных с детским и юношеским диабетом не обнаружили у них снижения фертильности.

В настоящее время значительно улучшился прогноз сахарного диабета для матери. Смертность беременных и рожениц, больных сахарным диабетом, достигавшая в начале столетия 50% и выше, в настоящее время снизилась до 0,2—0,7%. Все это привело к значительному увеличению частоты беременности и родов у больных сахарным диабетом. В результате, по данным Dittmar и Mehnert (1972), на каждые 200 родов приходятся одни роды у больной диабетом. Такому увеличению числа беременных среди больных сахарным диабетом способствуют заметное повышение заболеваемости сахарным диабетом и значительное расширение показаний к сохранению беременности у этой категории больных (к сожалению, нередко недостаточно обоснованное).

Учитывая ограниченную трудоспособность женщин с сахарным диабетом, осложненное течение беременности и родов при этом заболевании и наличие определенной генетической предрасположенности к нему, T. Rust (1957), A. Camuescu и E. Streja (1968) и др. считают целесообразным ограничивать репродуктивную функцию больных сахарным диабетом. Для этого, помимо контрацепции, они рекомендуют шире применять стерилизацию не только по медицинским показаниям, но и по желанию больной, особенно у рожениц старше 35 лет, а также после рождения второго ребенка или после второй операции кесарева сечения.

Быстрое увеличение частоты беременностей и родов у больных сахарным диабетом обусловило необходимость более глубокого изучения врачами (акушерами, диабетологами, педиатрами) особенностей течения беременности и родов при данной патологии. При изучении влияния сахарного диабета на течение беременности, родов и послеродового периода, которому в настоящее время посвящено большое количество работ как в нашей стране, так и за рубежом, установлено, что первые недели беременности при сахарном диабете обычно протекают без особых отклонений от нормы.

Как свидетельствуют наблюдения Т. А. Амнуэль и соавт. (1977), М. Н. Дроновой и И. Ю. Елагина (1980), И. Г. Ковтуновой и А. С. Кургановой (1980), Boughton и Perkins (1957), Kyle (1963), частота самопроизвольных абортов у больных сахарным

диабетом обычно не превышает 10%, что приближается к частоте этих осложнений беременности у здоровых женщин.

Согласно данным Е. П. Романовой (1963), частота и тяжесть ранних токсикозов беременных при сахарном диабете также существенно не отличаются от таковых у здоровых женщин. Однако не следует забывать замечаний B. Andersson (1950), согласно которым даже сравнительно легкие формы токсикозов первой половины беременности затрудняют контроль за течением диабета, повышая при этом и без того выраженную склонность организма к ацидозу.

Более заметное влияние сахарный диабет оказывает на течение второй половины беременности, способствуя повышению частоты таких осложнений, как поздние токсикозы, многоводие, преждевременные роды, инфекция мочевых путей. Особенно характерно присоединение к основному заболеванию поздних токсикозов, частота которых, согласно данным В. Г. Второвой (1965), В. Г. Баранова и соавт. (1975), Г. И. Родкиной и О. Н. Линевой (1980), И. И. Бенедиктова и соавт. (1980), Hagbard (1956), Gödel и Amendt (1975), может достигать 30—50%. По мнению С. Г. Генеса (1951), если принимать во внимание все случаи водянки беременных, то частота поздних токсикозов у больных сахарным диабетом беременных возрастает до 85%. Несколько меньшие показатели сочетанных токсикозов (21%) приводит De Alvarez (1962).

С нашей точки зрения, особенно большого внимания заслуживает то обстоятельство, что, несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в организации акушерской помощи больным сахарным диабетом, частота поздних токсикозов у этих женщин остается без существенных изменений. Этот факт имеет очень большое значение, поскольку при тяжелых формах поздних токсикозов значительно ухудшается исход беременности и родов для матери и плода. Peel (1955) подчеркивал, что при сочетании сахарного диабета с выраженной нефропатией создаются крайне неблагоприятные условия для развития плода. Это наиболее полно выражается в высоких показателях перинатальной заболеваемости и смертности. Так, по данным Pederson и соавт. (1974), перинатальная смертность при сочетании сахарного диабета с поздними токсикозами достигает 38%. Более поздние наблюдения Gödel и соавт. (1975) также свидетельствуют о значительном повышении перинатальной смертности (29,1%) среди больных сахарным диабетом при присоединении тяжелых форм позднего токсикоза.

Для больных сахарным диабетом тяжелые формы позднего токсикоза беременных таят в себе по меньшей мере две основные опасности: 1) увеличение тяжести токсикоза и возможность при этом летального исхода для беременных; 2) развитие после родов диабетической нефропатии.

Исследуя зависимость частоты развития поздних токсикозов от таких факторов, как тяжесть и длительность течения сахарного

диабета, продолжительность и качество наблюдения, В. Г. Второва (1965) и Berge van Assen (1957) обратили внимание на высокую частоту этих осложнений у длительно болеющих сахарным диабетом женщин. Так, согласно данным L. Hagbard (1956), частота поздних токсикозов составила 41% у беременных, болеющих сахарным диабетом менее 10 лет, и 59% при большей продолжительности заболевания. Аналогичные данные получены спустя почти 20 лет сотрудниками Карлсбургского диабетического центра, которые выявили выраженные формы поздних токсикозов у 63,3% беременных с сахарным диабетом при продолжительности заболевания свыше 20 лет [Gödel E. et al., 1975].

Выраженное влияние на частоту поздних токсикозов оказывает не только продолжительность заболевания сахарным диабетом, но и возраст женщин при его обнаружении. Так, по данным С. В. Уголева и соавт. (1982), у беременных, заболевших сахарным диабетом в раннем возрасте (2—5 лет), нефропатия беременных наблюдалась в 2 раза чаще, чем у беременных, у которых заболевание было выявлено позже.

О том, что высокая частота поздних токсикозов у длительно болеющих сахарным диабетом беременных обусловлена продолжительным влиянием на организм матери не только гормонально-обменных нарушений, свойственных сахарному диабету, но и часто встречающихся у этих больных сосудистых осложнений диабета, свидетельствуют данные E. Gödel и соавт. (1975). Авторы установили, что у таких беременных частота выраженных форм позднего токсикоза может достигать 82,2%.

В то же время вопрос о влиянии тяжести заболевания диабетом на частоту осложнений второй половины беременности остается спорным. L. Hagbard (1956) установил повышенную склонность первородящих к поздним токсикозам независимо от тяжести течения диабета. Е. П. Романова (1963) же наблюдала развитие нефропатии преимущественно у больных с тяжелыми формами диабета, при этом поздние токсикозы отмечались одинаково часто у перво- и повторнобеременных.

Выраженную зависимость частоты и тяжести поздних токсикозов от продолжительности и качества специализированного наблюдения за беременными, страдающими сахарным диабетом, отметили С. М. Беккер и С. В. Уголева (1971). Согласно данным этих авторов, из больных сахарным диабетом, поступивших под наблюдение до 28-й недели беременности, поздние токсикозы наблюдались у 14,2%, в то время как в группе больных, находившихся под наблюдением после 28 нед, — у 55%.

Согласно данным Карлсбургского диабетического центра (ГДР) [Gödel et al., 1975], из больных с компенсированным во время беременности сахарным диабетом симптомы поздних токсикозов отмечены у 40,1%, в то время как при декомпенсированном течении заболевания — у 58,4%. В связи с этим, согласно мнению Н. Г. Кошелевой и соавт. (1980), лучшим средством профилактики поздних токсикозов у больных сахарным диабетом беременных сле-

дует считать возможно более раннюю адекватную компенсацию основного заболевания.

Данные литературы относительно частоты многоводия при сахарном диабете разноречивы. Так, В. Г. Баранов и соавт. (1963), Essex и соавт. (1973), Steven и Gobbe (1979) не отмечали склонности к многоводию при диабете; другие же авторы [Мирошникова А. С., 1970; Беккер С. М., Уголева С. В., 1973; J. Pedersen, L. Pedersen, 1965] наблюдали повышенное образование околоплодных вод у 20—48% беременных с сахарным диабетом.

По вопросу о зависимости частоты и выраженности многоводия от таких факторов, как тяжесть и длительность течения сахарного диабета, степень его компенсации, в литературе до настоящего времени не существует единого мнения. С. М. Беккер и С. В. Уголева (1973), Pedersen (1954) не выявили связи между частотой многоводия и тяжестью, а также длительностью диабета. В противоположность этому Е. П. Романова (1963), Jones и Providence (1956) наблюдали при тяжелых формах сахарного диабета повышенную частоту многоводия. Е. П. Романова (1963) отмечает частое сочетание многоводия с токсикозами второй половины беременности.

Значительное влияние компенсации сахарного диабета на выраженность многоводия отмечал Hauschild (1972). Автор считает, что с помощью полноценной компенсации сахарного диабета у беременных можно добиться уменьшения у них частоты многоводия. Аналогичные данные приводит Fuhrmann (1982).

Для объяснения выраженной предрасположенности больных сахарным диабетом к многоводию были предложены различные гипотезы. Одни авторы [Guilhem et al., 1950; Lautuejoul et al., 1955] рассматривают многоводие при сахарном диабете как результат полиурии плода в ответ на избыточное снабжение его глюкозой, другие [Pedersen J., 1954] объясняют усиленное образование околоплодных вод реакцией амниона на раздражающее влияние повышенного содержания сахара в водах. Обе эти гипотезы в значительной мере носят умозрительный характер, так как не подкреплены достаточным фактическим материалом, хотя гипотеза J. Pedersen является по сути дела разновидностью секреторной теории образования околоплодных вод [Донских И. В., 1958].

В настоящее время вопрос о генезе многоводия при диабете остается открытым. Однако выявленную тесную связь между выраженностью многоводия и степенью компенсации сахарного диабета у беременных можно рассматривать как аргумент, свидетельствующий о тесных причинно-следственных отношениях между гипергликемией матери и продукцией околоплодной жидкости.

Исследуя влияние повышенного содержания околоплодных вод на течение родового акта при сахарном диабете, А. А. Кадырова и М. Х. Каттаходжаева (1980) наблюдали при многоводии слабость родовых сил и гипотонию матки. По мнению Carrington и соавт. (1958), значительное увеличение количества околоплодных вод может затруднить кровообращение и дыхание беременных.

Большое практическое значение имеет вопрос о связи многоводия с аномалиями развития плода. В литературе имеются указания на то, что многоводие при сахарном диабете нередко сочетается с различными уродствами плода [Беккер С. М., Уголева С. В., 1973; Herre, Horky, 1964] и макросомией [Clagton, 1956]. J. Pedersen и L. Pedersen (1965) при выраженном многоводии отметили увеличение перинатальной смертности (в основном за счет внутриутробной гибели плодов). Это, по мнению D. Ernst (1958), объясняется ишемией плаценты вследствие ее сдавления большим количеством околоплодных вод.

Среди авторов, занимающихся исследованием особенностей течения беременности при сахарном диабете, нет единого мнения относительно склонности больных сахарным диабетом беременных к инфекции мочевых путей. E. Sims (1962), Bruns и соавт. (1968), R. Vijlsgaard (1973) часто отмечали воспалительные заболевания мочевых путей у беременных с сахарным диабетом. По данным M. Worm (1969), частота пиелонефритов при сахарном диабете в 5—6 раз превышает таковую у здоровых беременных. Противоположного мнения придерживаются В. Г. Баранов и соавт. (1963), Т. А. Амнуэль и соавт. (1977).

Можно предположить, что причиной такого разногласия является различный уровень соответствующего обследования беременных. В Карлсбургском диабетическом центре, после того как там в 1965 г. был введен обязательный комплекс повторного урологического обследования всех беременных, больных сахарным диабетом, легкая форма инфекции мочевых путей выявлена у 11,9%, а тяжелая — у 21,7% больных.

Исследования E. Sims (1962) показали, что пиелонефриты у страдающих сахарным диабетом беременных часто наслаиваются на ту или иную форму сосудистой патологии, иногда симулируют нефропатию беременных и заметно ухудшают функцию почек. Урогенная инфекция способствует увеличению частоты преждевременных родов и способствует развитию кетоацидоза. Кроме того, при выраженных формах инфекции мочевых путей заметно повышается перинатальная смертность. Так, по наблюдениям E. Gödel и соавт. (1975), у 29,4% обследованных беременных, больных сахарным диабетом, было отмечено сочетание инфекции мочевых путей и позднего токсикоза. Перинатальная смертность у больных с выраженными проявлениями пиелонефрита составила 19,9%, а при легких формах инфекции — 16,5%, в то время как у беременных, у которых не было выявлено инфекции мочевых путей, этот показатель составил 14,1%. Учитывая наличие высокой перинатальной смертности беременных больных сахарным диабетом и пиелонефритом, таких женщин можно с полным основанием отнести в группу высокого риска развития перинатальной патологии.

Это нашло свое подтверждение в работах Vijlsgaard (1973), показавшего, что у беременных, больных сахарным диабетом, имеется выраженная взаимосвязь между бактериурией, наличием диа-

бетических микроангиопатий и показателями перинатальной смертности. Неблагоприятное влияние пиелонефритов на исход беременности при сахарном диабете отмечают И. И. Бенедиктов и соавт. (1980). По данным E. Sims (1962), целенаправленное выявление у беременных, больных сахарным диабетом, бактериурии и лечение этого осложнения позволяют значительно снизить у них частоту развития пиелонефритов.

Многие исследователи отмечали при сахарном диабете во второй половине беременности повышение частоты ее самопроизвольного прерывания. Возникновение этого осложнения можно связать со склерозом сосудов малого таза, ведущим к нарушению питания плода. L. Hagbard (1956) полагал, что преждевременному прерыванию беременности при сахарном диабете способствуют такие осложнения, как прекоматозное и коматозное состояние, поздний токсикоз беременных, многоводие.

Течение родового акта при сахарном диабете осложняется вследствие многоводия, позднего токсикоза и крупных размеров плода. Часто встречающимся осложнением, которое нередко обусловливает необходимость досрочно приступать к родоразрешению больных сахарным диабетом, является дородовое излитие околоплодных вод [Осташевская М. И., 1980; Шевченко Т. К., 1982; Worm M., 1959]. Предпосылкой к возникновению этого осложнения, помимо многоводия и макросомии, можно считать отмеченную Н. К. Гридневой и соавт. (1980) в III триместре и нарастающую к 32—34-й неделе беременности повышенную контрактильную активность миометрия. Однако, по данным Н. Г. Кошелевой и соавт. (1980), к началу появления схваток у данных больных можно нередко отметить отсутствие биологической готовности организма к родам.

Согласно наблюдениям Т. А. Амнуэль и соавт. (1977), Р. И. Родкиной и О. Н. Линевой (1980), слабость родовой деятельности следует считать характерным для сахарного диабета осложнением родового акта. По мнению Pedersen (1979), выраженная слабость родовой деятельности наиболее часто наблюдается при длительно текущем детском и юношеском диабете, в результате чего у этих больных отсутствует эффект родовозбуждения. P. Szathmary и L. Vertes (1971), специально изучавшие сократительную деятельность матки у больных сахарным диабетом, пришли к выводу о наличии у них так называемой гипотонической слабости родовой деятельности, т. е. снижения контрактильной активности матки, вызванного ее перерастяжением. Не уменьшая значения в развитии аномалий родовой деятельности при сахарном диабете таких факторов, как многоводие, макросомия, неправильное положение плода или вставление предлежащей части, нельзя не принимать во внимание и того значительного влияния, которое оказывают на возникновение и регуляцию сократительной деятельности матки гормонально-метаболические сдвиги у этих больных.

Частым проявлением диабетической фетопатии является возникновение гипоксии плода в родах [Бережанская С. Б. и др., 1980;

Essex W. et al., 1973]. По мнению Н. Г. Кошелевой и соавт. (1980), Е. Педерсен (1979), у больных сахарным диабетом чаще, чем у здоровых рожениц, наблюдается клинически узкий таз, что, согласно рентгенографическим исследованиям L. Molsted-Pedersen (1974), может быть обусловлено не только макросомией плода, но и нередко встречающимся при сахарном диабете поперечным сужением таза. Осложненное течение второго периода родов (слабость потуг, затрудненное рождение плечевого пояса плода) приводит к увеличению родового травматизма плода: развитию внутричерепной травмы, возникновению периферических параличей, переломам конечностей плода.

Высокая частота осложненных родов у больных сахарным диабетом, естественно, приводит к значительному числу оперативных вмешательств. Так, по данным Е. П. Романовой (1963), из 64 родов 13 были закончены влагалищными операциями и 2 — кесаревым сечением. Р. И. Родкина и соавт. (1980) применили наложение акушерских щипцов у 10% рожениц. Из 29 больных сахарным диабетом, роды у которых проведены через естественные родовые пути, Т. А. Амнуэль и соавт. (1977) у 3 применили наложение акушерских щипцов и у одной произвели плодоразрушающую операцию. Аналогичные данные опубликованы И. И. Бенедиктовым и соавт. (1980), которые из 15 рожениц у 3 применили вакуум-экстракцию плода и у 3 — наложение акушерских щипцов. По данным Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии [Осташевская М. И., 1980], частота оперативных вмешательств в родах при сахарном диабете была следующей: кесарево сечение — 19,9%, акушерские щипцы — 3,9%, вакуум-экстракция плода — 3,9%.

По вопросу об особенностях течения последового и раннего послеродового периода при сахарном диабете единой точки зрения среди клиницистов нет. По данным Т. А. Амнуэль и соавт. (1977), у 5 из 51 женщин, у которых роды проведены через естественные родовые пути, течение раннего послеродового периода осложнилось кровотечением. О частом возникновении (13,2%) у больных сахарным диабетом родильниц гипотонического кровотечения сообщает Р. А. Родкина (1980). В то же время у больных сахарным диабетом, у которых роды произошли в специализированном отделении Свердловска, осложнений последового и раннего послеродового периода не было выявлено [Бенедиктов И. И. и др., 1980]. О неосложненном течении последового и раннего послеродового периода у таких больных сообщали также В. Г. Баранов и соавт. (1975), E. Gödal и соавт. (1975), K. Fuhrmann (1982) и др.

Характерным для сахарного диабета осложнением послеродового периода, по мнению Л. Н. Колодиной и соавт. (1972), Т. Н. Шевченко (1982) и др., является выраженная гипогалактия. Основываясь на повышенной предрасположенности больных сахарным диабетом к развитию инфекции, В. Н. Коган-Ясный (1957), С. Г. Генес (1957) подчеркивали опасность возникновения

у этих родильниц послеродовых заболеваний. Однако в более поздних исследованиях [Второва В. Г., 1965] значительного повышения частоты пуэрперальной инфекции при компенсированном лечении сахарного диабета у родильниц не отмечено.

Как видно из приведенного обзора литературы, за последнее десятилетие опубликовано значительное количество работ, в которых всесторонне освещаются особенности течения беременности, родов и послеродового периода у больных сахарным диабетом. Существование взаимных неблагоприятных влияний диабета и беременности в настоящее время не вызывает сомнений. В связи с этим мы считаем излишним повторять детальное описание всех клинических особенностей течения диабета, беременности, а также родов и послеродового периода у обследованных нами больных.

Основной целью настоящей работы явилось изучение гормонально-метаболических взаимоотношений между организмами больных сахарным диабетом беременных, рожениц, их плодов и новорожденных, исследование их влияния на характер адаптивных реакций матери и плода. Полученные данные были использованы для разработки патогенетически обоснованных мероприятий по рациональному ведению беременности и родов у этой категории больных.

Для того чтобы получить представление о том клиническом фоне, на котором у обследованных нами больных происходило развитие беременности и который в свою очередь формировался под воздействием гормонально-метаболических нарушений, нами был предварительно проведен сравнительный анализ важнейших осложнений диабета и беременности.

Основную часть обследованных нами беременных (759) составляли больные, которым для компенсации заболевания необходимо было постоянно применять инсулин, т. е. больные с инсулинзависимым диабетом — ИЗД (сахарный диабет II—III степени по классификации В. Г. Баранова). У 104 (14%) беременных этой группы были выявлены сосудистые осложнения. Значительно меньше (70) было больных, у которых компенсация заболевания достигалась с помощью диетических мероприятий, т. е. больные— ИНЗД (диабет I степени по классификации В. Г. Баранова). У всех анализируемых в данной работе беременных имелись четкие клинические проявления диабета (беременные с субклиническим диабетом в анализ включены не были).

Отдельную группу составили больные, диабет у которых впервые был выявлен во время настоящей беременности, больные с вновь выявленным или гестационным диабетом. В свою очередь они были разделены на две подгруппы: 1) беременные с гестационным инсулинзависимым диабетом (ГИЗД) — 167 больных; 2) беременные с гестационным инсулинонезависимым диабетом (ГИНЗД) — 55 больных.

Таким образом, анализ характера и частоты осложнений беременности и родов проведен у 1051 больной сахарным диабетом.

Анализ особенностей течения беременности и родов проводили как в целом по группам, так и в зависимости от исхода для плода.

В процессе исследования нас особенно интересовали следующие вопросы: 1) характер и частота осложнений диабета и беременности у больных прегестационным и гестационным диабетом; 2) характер и частота осложнений диабета и беременности у больных с одинаковой тяжестью заболевания, но с различным исходом беременности для плода; 3) характер и частота осложнений диабета в ранние и поздние сроки беременности.

Согласно полученным нами данным, которые в основном не расходятся с результатами исследований, проведенных Д. Е. Янкелевичем (1968), Е. Н. Агаповой и соавт. (1980), R. Hauschild (1972), G. Constam (1975) и др., наиболее часто возникающим осложнением диабета в первой половине беременности являются гипогликемические состояния. Частота этих осложнений у больных ИЗД при стабильной дозировке инсулина и обычном диетическом режиме в 3 раза превышает таковую в конце беременности. В то же время вторая половина беременности характеризуется повышенной склонностью к кетоацидозу, который у наблюдавшихся нами больных в III триместре беременности встречается в 2 раза чаще, чем в начале беременности.

Особое внимание обращают на себя значительные различия в частоте осложнений диабета, наблюдающиеся у беременных с одинаковой тяжестью заболевания, но с различным исходом беременности для плода. Так, у больных с ИЗД, беременность у которых осложнилась антенатальной гибелью плода, частота гипогликемических состояний в ранние и поздние сроки беременности соответственно составляла 31,7 и 19%, а кетоацидоза — 15,5 и 20,1%. В то же время у больных с благоприятным исходом беременности эти осложнения отмечались в $1^1/_2$—$2^1/_2$ раза реже: гипогликемия у 15,62 и 4,35% больных, кетоацидоз — 5,5 и 14,5%. Особенно отчетливо эти различия проявились при анализе наиболее тяжелых осложнений диабета: в группе беременных, у которых отмечена антенатальная гибель плода, в 7 раз чаще развивалось прекоматозное состояние.

По нашему мнению, высокая частота тяжелых осложнений диабета, выявленная нами у беременных, родоразрешение которых произведено в специализированном акушерском отделении, объясняется тем, что в отделении концентрируются больные с лабильным течением диабета и отягощенным акушерским анамнезом, поступающие из других городов и областей страны во II—III триместре беременности в состоянии суб- и декомпенсации основного заболевания.

При вновь выявленном заболевании частота осложнений диабета в ранние сроки беременности была минимальной (лишь у одной беременной однократно было отмечено состояние легкого кетоацидоза). В то же время во второй половине беременности частота кетоацидоза при ГИЗД начинает превышать таковую при длительно протекающем заболевании (соответственно 19,8 и 14,8%). При

этом нами было отмечено увеличение частоты как легких, так и тяжелых форм ацидоза. Так, в обеих группах частота прекоматозных состояний составляла 1,1 и 1,2%, в то время как кетоацидотическая кома развилась у одной из 759 больных прегестационным и у 2 из 167 больных ГИЗД. При легком течении прегестационного диабета данных осложнений выявлено не было, в то время как при ГИНЗД состояние кетоацидоза было выявлено в ранние сроки беременности у одной беременной и позднее — у 2.

Анализ полученных данных позволяет прийти к выводу о том, что отсутствие у беременных с вновь выявленным заболеванием ранних осложнений сахарного диабета не всегда отражает истинное положение вещей и, по-видимому, является следствием недостаточной настороженности врачей женских консультаций в отношении диабета, так как жалобы этих беременных на слабость, быструю утомляемость, тошноту и рвоту рассматривали как проявления раннего токсикоза беременных.

Тот факт, что увеличение частоты и тяжести *позднего токсикоза* всегда способствует ухудшению прогноза беременности, в настоящее время является общепризнанным. В связи с этим при анализе у наблюдавшихся нами больных характера и тяжести осложнений беременности нас больше интересовал вопрос о том, какие из основных проявлений позднего токсикоза встречаются чаще при различной тяжести и длительности диабета и оказывает ли это влияние на прогноз беременности для плода. С этой целью анализ каждого из этих показателей проводили отдельно.

В результате проведенного анализа осложнений беременности было установлено, что частота угрожающего прерывания беременности не зависела от тяжести и длительности диабета. Не было выявлено также зависимости между частотой клинических проявлений угрожающего прерывания беременности в поздние сроки и показателями постнатальной гибели детей, хотя при последующем анализе был отмечен высокий процент постнатальной смертности у глубоконедоношенных детей. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что преждевременное возникновение родовой деятельности при сахарном диабете не всегда сопровождается выраженными клиническими проявлениями угрожающего прерывания беременности и в большинстве случаев обусловлено несвоевременным излитием околоплодных вод.

Минимальная частота остальных осложнений беременности, а также наиболее благоприятный прогноз для плода были отмечены у беременных с прегестационным инсулинонезависимым диабетом.

Что касается анализа осложнений беременности в остальных исследуемых группах больных, то здесь были обнаружены следующие особенности. Максимальная частота гипертензии и выраженного многоводия была отмечена у больных гестационным диабетом. Так, частота гипертензии у беременных с вновь выявленным ИЗД и ИНЗД достигала соответственно 47,9 и 47,25%, значительное (превышающее 3000 мл) многоводие наблюдалось у 14,4

и 12,7% беременных, в то время как у больных с прегестационным ИЗД соответствующие показатели составляли 36,7 и 7,8%.

В то же время для больных длительно протекающим ИЗД более характерным было наличие тяжелой и длительной протеинурии (4,84%), а также хронического и острого пиелонефрита (11,6 и 4,2%). Более высокий процент протеинурии и воспалительных заболеваний мочевых путей у больных с длительным и тяжелым течением сахарного диабета можно рассматривать как проявление определенной функциональной неполноценности почечных сосудов, тем более что у беременных с ИЗД частота сосудистых осложнений достигала 14%. У беременных с ИНЗД частота этих осложнений оказалась заметно ниже: хронический пиелонефрит диагностирован у 4,4% больных, тяжелая протеинурия и острый пиелонефрит выявлены не были.

При гестационном диабете установлено увеличение частоты таких осложнений, как многоводие и гипертензия, которые, по мнению В. Г. Баранова и соавт. (1975), Essex и соавт. (1973), Gödal и соавт. (1971), тесно связаны с декомпенсацией диабета. Нами также получены данные о значительной частоте у этих больных во второй половине беременности тяжелых осложнений диабета. Все это свидетельствует о существовании длительного периода недиагностированной декомпенсации заболевания.

Как и следовало ожидать, при неблагоприятных исходах беременности частота таких осложнений, как гипертензия, протеинурия, многоводие, за исключением острых и хронических пиелонефритов, оказалась значительно повышенной. Так, при вновь выявленном во время беременности заболевании гипертензия и многоводие в подгруппе с неблагоприятным для плода исходом наблюдались соответственно у 17 и 8 из 27 беременных с ИЗД и у 4 и 3 из 5 беременных с ИНЗД. При более продолжительном течении ИЗД эти осложнения выявлены соответственно у 49 и 25 из 105 беременных. Тяжелая и длительная протеинурия диагностирована у 15 беременных с ИЗД и у одной беременной с ГНЗД.

Однако увеличение частоты тех или иных осложнений само по себе не является определяющим фактором, с достоверностью свидетельствующим о степени влияния того или иного осложнения на данное состояние, так как при этом невозможно учесть совокупное действие других факторов и существующие между ними сложные причинно-следственные отношения.

Проведенный нами на основе информационно-вероятностной логики многофакторный клинико-статистический анализ позволил определить в числовом выражении степень повреждающего влияния на развитие плода различных осложнений беременности и диабета матери в зависимости от степени их выраженности и продолжительности действия (результаты анализа приведены в главе III, посвященной диабетической фетопатии).

При анализе особенностей течения и характера осложнений родового акта было установлено, что у 10 (0,99%) больных сахарным диабетом роды наступили при сроке беремен-

ности 29—30 нед, у 30 (2,81%) — 31—32 нед, у 79 (7,54%) — 34—35 нед. Таким образом, преждевременные роды в очень ранние сроки беременности были отмечены у 119 (11,34%) больных. При этом у большинства (117) женщин преждевременные роды наблюдались при тяжелом течении диабета, причем наступали с одинаковой частотой у больных, у которых сахарный диабет обнаружен во время настоящей беременности, и у женщин, у которых он имелся до ее наступления. В группе больных ГИНЗД преждевременные роды отмечены у 2 (3,6%) беременных, у всех больных прегестационным инсулинонезависимым диабетом роды произошли при сроке свыше 34 нед.

Высокая частота преждевременных родов у беременных с более тяжелым течением диабета, по-видимому, обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, особенностями течения беременности у этих больных, а именно значительной частотой многоводия (37,3% при ИЗД и 46,1% при ГИЗД) при повышенной возбудимости матки; во-вторых, необходимостью у ряда больных прибегнуть к экстренному родоразрешению по жизненным показаниям, не взирая на ранний срок беременности. Согласно исследованиям Н. К. Гридневой и соавт. (1980), у больных инсулинозависимым диабетом в III триместре беременности отмечается повышенная контрактильная активность миометрия, которая увеличивается к 32—34-й неделе беременности. Эти данные согласуются с нашими наблюдениями.

Из 119 глубоконедоношенных детей, родившихся у женщин, у которых произошли преждевременные роды, только 62 были выписаны из родильного дома или переведены в отделения для недоношенных. Остальные дети умерли. Таким образом, перинатальная смертность в этой группе составила 47,9%. Наиболее тесная зависимость смертности новорожденных от гестационного возраста отмечена в группе детей, умерших в неонатальном периоде. Так, неонатальная смертность детей при преждевременных родах в сроки 29—30 нед достигала 50%, к 33—34-й неделе она снижалась до 28%, к 35-й — до 8,8%, к 36—37-й — до 3,2%, к 38—40-й неделе — до 2,1%. В свою очередь антенатальная гибель плода чаще всего наблюдается на 32—33-й неделе беременности, на 35—36-й и после 38 нед. Таким образом, эти сроки при сахарном диабете матери являются для плода критическими, что обусловливает необходимость организовать в эти периоды тщательное наблюдение за его функциональным состоянием и проводить комплексную антигипоксическую терапию.

В то же время выраженное снижение как анте-, так и постнатальной смертности детей с гестационным возрастом 37—38 нед позволяет рассматривать этот срок беременности как оптимальный для родоразрешения больных сахарным диабетом. Кроме того, постоянное мониторное наблюдение за возбудимостью матки, особенно у больных с более тяжелым течением диабета, проведение профилактических и лечебных мероприятий для снижения ее патологичской возбудимости наряду с компенсацией сахарного

диабета (что является основой профилактики полигидрамниона), а также выработка более строгих показаний к сохранению беременности у больных сахарным диабетом будут способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности у матерей, больных сахарным диабетом.

Методы родоразрешения. Согласно полученным нами данных, у 435 (41,4%) беременных из 1051 родовая деятельность началась самопроизвольно. Родовозбуждение было предпринято у 391 (37,2%) беременной, а кесарево сечение до начала родовой деятельности проведено 225 (21,4%) больным. Наиболее высокая частота (24,6%) абдоминального родоразрешения наблюдалась у беременных с инсулинзависимым прегестационным диабетом (частота планового кесарева сечения в остальных группах колебалась от 10,9 до 14,3%). При этом среди 225 оперированных беременных больных ИЗД было в 5 раз больше, чем остальных. В то же время самопроизвольные роды наиболее часто встречались у беременных с ИНЗД.

При анализе характера и частоты осложнений родового акта установлено, что из осложнений родов наиболее часто отмечались: 1) дородовое и раннее излитие околоплодных вод — у 250 (23,8%) рожениц; 2) слабость родовых сил — у 242 (23%); 3) поздний токсикоз беременных — у 200 (1,9%), в том числе нефропатия III степени — у 20 (1,9%), преэклампсия — у 13 (1,24%), интранатальная эклампсия — у 1 (0,095%); 4) интранатальная гипоксия плода — у 124 (11,8%); 5) затрудненное извлечение плечевого пояса плода — у 56 (5,33%); 6) клинически узкий таз — у 9 (0,86%); 7) частичное плотное прикрепление плаценты—у 2,66%; 8) гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде — у 2,38%; 9) дефект плаценты — у 1,24% рожениц.

Анализируя характер и частоту осложнений родового акта в зависимости от тяжести заболевания и времени его выявления, мы установили, что такие осложнения, как слабость родовой деятельности и затрудненное извлечение плечевого пояса плода, наиболее часто наблюдались у рожениц с ИЗД (соответственно у 25,3 и 6,1%), в то время как при легком течении прегестационного диабета они встречались приблизительно в 2 раза реже (соответственно у 14,3 и 2,9%). Это позволяет сделать заключение, что в основе развития этих осложнений лежит недостаточность энергетических резервов у больных ИЗД, их быстрая истощаемость, а макросомия, которая, по мнению Е. П. Романовой (1963), обусловливает затрудненное рождение плечевого пояса плода, играет, по-видимому, вспомогательную роль. Следует отметить, что мы неоднократно наблюдали затрудненное рождение плечевого пояса у детей со средней или даже низкой массой тела. Кроме того, как показали наши данные, рождение крупных детей значительно чаще наблюдалось у рожениц с вновь выявленным ИНЗД (у 32,7 при ГИНЗД и у 21,1% при ИЗД). Таким образом, если бы затрудненное извлечение плечевого пояса было обусловлено только мак-

росомией, то в группе рожениц с ГИНЗД должна была бы наблюдаться повышенная частота этого осложнения.

Состояние 497 (51,3%) родившихся живыми новорожденных было оценено как удовлетворительное (оценка по шкале Апгар 7—8 баллов). В состоянии легкой асфиксии родились 360 (37,2%) детей, тяжелая асфиксия наблюдалась у 111 (11,4%) новорожденных.

При сравнительном анализе течения родового акта в группах с неблагоприятным для плода исходом родов наибольшее число осложнений было отмечено у рожениц, у которых наблюдалась интранатальная гибель плода. В этой группе слабость родовой деятельности и прогрессирование в родах позднего токсикоза (нефропатия III степени, преэклампсия) встречались в 3—4 раза чаще, чем в остальных. Острая гипоксия плода и затрудненное извлечение плечевого пояса плода наблюдалось в этой группе почти в 3 раза чаще, чем у детей, умерших после рождения. Более неблагоприятно протекали также последовый и ранний послеродовый периоды.

Осложненное течение родов обусловило увеличение в этой группе частоты различных оперативных вмешательств. Так, у 6 из 28 рожениц этой группы была проведена операция наложения акушерских щипцов, 8 — вакуум-экстракция. Кесарево сечение до начала родовой деятельности выполнено 21,4% женщин, при этом 13,3% беременным абдоминальное родоразрешение было произведено в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения или появлением осложнений в родах.

Частота абдоминального родоразрешения в специализированном отделении для больных сахарным диабетом несколько превышает таковую в других клиниках, что обусловлено в основном очень тяжелым контингентом больных.

Значительно повышен в нашем отделении и процент травм промежности у рожениц. Частично это обусловлено тем, что мы являемся сторонниками более широкого рассечения промежности у больных сахарным диабетом в интересах плода.

Таким образом, анализ течения беременности и родов у обследованных нами больных позволил выявить ряд резервов, использование которых может способствовать улучшению прогноза для больной сахарным диабетом матери и ее ребенка: 1) тщательная компенсация диабета у беременных с прегестационным диабетом в возможно более ранние сроки беременности; 2) своевременное выявление и лечение у беременных гестационного диабета; 3) тщательное наблюдение за состоянием матки во второй половине беременности, профилактика и лечение преждевременного прерывания беременности; 4) своевременное проведение абдоминального родоразрешения при достаточной зрелости плода и выявлении в родах различных осложнений.

ГЛАВА 2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАТЕРИ, ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Особенности гормональных и метаболических взаимоотношений в системе мать—плод при неосложненном течении сахарного диабета

Благодаря успехам эндокринологии в настоящее время достаточно подробно изучена ведущая роль эндокринной системы в становлении компенсаторно-приспособительных реакций организма. Известно, что при активной мобилизации гормонов создаются условия для синтеза ферментов, изменяющих направление и скорость обменных процессов в клетках эффекторных органов, и в то же время при низком уровне гормонов тормозится выработка соответствующих ферментов, что препятствует необходимой перестройке обмена веществ, лежащей в основе механизмов адаптации. В связи с этим обязательной предпосылкой для решения основной задачи акушерской диабетологии — сохранения здоровья больной сахарным диабетом матери и ее ребенка — является ясное представление об особенностях их гормонально-метаболического статуса.

Однако, несмотря на повышенный интерес к изучению этого вопроса, до настоящего времени в литературе имеется недостаточное число работ, освещающих особенности гормонально-метаболических процессов у больных сахарным диабетом беременных, рожениц, их плодов и новорожденных в их взаимосвязи. Между тем плод как важнейший элемент единой функциональной системы мать—плод не только подвергается воздействию гормонально-обменных нарушений, происходящих в организме больной матери, но и сам оказывает на них определенное влияние. Таким образом, необходимость изучения взаимосвязи между организмами матери и плода для выяснения характера адаптивных реакций больной сахарным диабетом матери и ее ребенка не вызывает сомнений.

Исходя из опыта своих предыдущих исследований, мы считаем наиболее рациональным поэтапное решение этой задачи: I этап — предварительное изучение функционального состояния важнейших эндокринных систем и отдельных видов обмена веществ у здоровых и больных сахарным диабетом беременных, рожениц, их плодов и новорожденных; II этап — создание на основе полученных данных общей схемы гормонально-метаболических взаимоотношений больных сахарным диабетом матерей и их детей как при неосложненном течении беременности и родов, так и при наличии осложнений у матери (диабетическая микроангиопатия, декомпенсация заболевания) или плода (острая интранатальная гипоксия).

Для этого с помощью готовых наборов было проведено радиоиммунологическое определение содержания гормонов: иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида и соматотропного гормона (СТГ) — с помощью наборов РИА (Венгрия) и фирмы «Byk-Mullinbrodt» (ФРГ); адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и альдостерона в моче — фирмы «Cea-Ire-Sorin» (Франция), глюкагона — фирмы «DRG» (США), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) — фирмы «Amersham» (Англия). Уровень адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в крови и моче определяли по методу, предложенному Э. Ш. Матлиной и соавт., с измерением флюоресценции на приборе МРГ-2А фирмы «Hitachi» (Япония). Содержание глюкозы и мочевины в плазме крови и суточной моче устанавливали ортотолуидиновым методом с помощью наборов Био-Ла-Тест. Для определения липидов в плазме крови использовали метод тонкослойной хроматографии на закрепленном слое силикагеля фирмы «Wölm» (ФРГ).

Состояние аминокислотного спектра в плазме крови и околоплодных водах изучали с помощью метода высоковольтного электрофореза с последующей хроматографией на аминокислотном анализаторе фирмы «Hitachi» (Япония). Показатели белкового спектра определяли методом электрофореза на бумаге, концентрацию K^+ и Na^+ в плазме крови и эритроцитов в суточной моче — методом плазменной фотометрии на аппарате фирмы «Southern Analytical» (США). Для определения осмолярности плазмы и мочи применяли криоскопический метод Уессона в модификации А. Г. Гинецинского и соавт.

Особенности функционального состояния инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом матерей и их плодов. Основным анаболическим гормоном организма, способствующим утилизации глюкозы и биосинтезу гликогена, липидов и белков, является инсулин. Вследствие этого при относительной или абсолютной недостаточности в организме инсулина, которая является важнейшим патогенетическим моментом в развитии сахарного диабета, отмечается нарушение и соответствующих видов обмена веществ. Так, под влиянием вызванного инсулиновой недостаточностью нарушения ферментативных процессов резко усиливается дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата, тормозится переход глюкозы в жиры, резко снижается синтез гликогена. Все это приводит к увеличению содержания глюкозы в крови и уменьшению запасов гликогена в тканях.

Характерные для инсулиновой недостаточности нарушения жирового обмена выражаются в уменьшении образования жиров из углеводов, снижении ресинтеза триглицеридов из жирных кислот, усилении липолитического эффекта СТГ и АКТГ, которые в физиологических условиях подавляются инсулином. При этом повышается выход из жировой ткани в кровь свободных жирных кислот и уменьшается отложение в ней жира.

Часть циркулирующих в крови свободных жирных кислот (СЖК) ресинтезируется в печени в триглицериды (ТГ), что спо-

собствует развитию жировой дистрофии печени, а при нарушении синтеза липокаина начинается интенсивное образование кетоновых тел и развивается гиперхолестеринемия. В связи с ослаблением стимулирующего влияния инсулина на энзиматические системы белкового синтеза и снижением уровня энергетического обмена уменьшается синтез белка и усиливается образование углеводов и жиров из аминокислот (глюконеогенез).

По мнению многих исследователей, беременность способствует повышению резистентности тканей к инсулину, в связи с чем неоднократно обращалось внимание на диабетогенное влияние беременности. По данным И. А. Калитс и У. Т. Лейснер (1977), Г. А. Клюшиной (1977), Е. К. Конради и О. Ф. Матвеевой (1977), из обследованных во время беременности здоровых женщин соответственно у 24, 11,2 и 16% был выявлен диабетический тип кривой теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

В то же время при тщательном анализе кривых ТТГ, проведенном у здоровых беременных в динамике Lind и соавт. (1973), а также Kühl (1975), существенных отклонений от стандартов не обнаружено. По мнению Kühl (1975), к концу беременности отмечается некоторое запаздывание подъема гликемической кривой и более высокий максимальный уровень гликемии, который, однако, не превышал пределы физиологических изменений.

В исследовании Gillmer и соавт. (1975) было показано, что при физиологически протекающей беременности уровень гликемии обычно не превышает 3,6—4,2 ммоль/л (65—75 мг%), а по данным Kalhan и соавт. (1979), у здоровых беременных уровень глюкозы в крови даже ниже, чем вне беременности. Gabbe и Mestman (1977) высказали предположение о том, что плод не только способствует уменьшению запасов глюкозы у матери, но и ограничивает способность материнского организма синтезировать глюкозу.

Согласно наблюдениям Picard и соавт. (1968), с наступлением беременности содержание инсулина в крови здоровых женщин существенно не изменяется. Однако большинство авторов [Клюшина Г. А., 1977; Комаров Е. К., 1978; Kühl, Holst, 1976; Fischer et al., 1980] отмечали при физиологически протекающей беременности повышение уровня ИРИ натощак, а также более высокий, чем у небеременных, его подъем после нагрузки глюкозой.

Анатомической предпосылкой содержания гиперинсулинизма беременных можно считать экспериментально установленную Aerts и van Assche (1975), van Assche (1975) гиперплазию β-клеток поджелудочной железы. Отсутствие при наличии гиперинсулинизма беременных достоверных изменений в содержании глюкозы, по мнению Е. К. Комарова (1978), свидетельствует о том, что выявленный у здоровых беременных гиперинсулинизм представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на обеспечение нормальной ассимиляции глюкозы в условиях повышенной резистентности тканей к инсулину. Dempe и соавт. (1979) установили, что нарушения секреции инсулина у беременных встречаются почти в 4 раза реже, чем изменения толерантности к

глюкозе, а согласно наблюдениям Moore et al. (1981), число рецепторов к инсулину у беременных не уменьшается.

Таким образом, можно согласиться с мнением Т. А. Клюшиной (1977) и Coustam (1975) о том, что беременность не является диабетогенным фактором, однако у женщин с наследственной неполноценностью инсулярного аппарата она может способствовать нарушению толерантности к углеводам. У беременных, больных сахарным диабетом, отмечается более высокий, чем у здоровых, базальный уровень ИРИ [Cole et al., 1970; Daniel et al., 1974, и др.], что соответствует данным, полученным при обследовании больных сахарным диабетом вне беременности [Славнов В. Н. и др., 1981; Мазовецкий А. Г. и др., 1980; Баранов В. Г. и др., 1982].

Однако по вопросу о реакции инсулярного аппарата на нагрузку глюкозой у здоровых и больных сахарным диабетом беременных мнения исследователей расходятся. Kalkhoft и соавт. (1964), Carrington и McWilliams (1966) выявили у страдающих сахарным диабетом беременных усиление секреторной активности β-клеток поджелудочной железы. В то же время Daniel и соавт. (1974) не обнаружили различий между компенсаторной активностью инсулярного аппарата у здоровых и больных сахарным диабетом беременных. Jen и соавт. (1970), Samaan и соавт. (1971) опубликовали данные, свидетельствующие о наличии у последних замедленной и ослабленной реакции на нагрузку глюкозой. Уровень неподавляемой инсулиноподобной активности при сахарном диабете не отличался от такового у здоровых беременных [Harington et al., 1981] и увеличивался по мере прогрессирования беременности.

Такая противоречивость данных литературы скорее всего обусловлена неоднородным составом обследуемых больных. Кроме того, нельзя не принимать во внимание и то обстоятельство, что циркулирующие в крови у леченных инсулином беременных противоинсулиновые антитела и длительно сохраняющие свою иммунологическую активность продукты распада экзогенного инсулина могут служить источником ошибок при радиоиммунологическом определении содержания ИРИ [Мазовецкий А. Г. и др., 1980; Князев Ю. А. и др., 1981]. В связи с этим в настоящее время для более адекватной оценки инсулярных резервов организма и величины остаточной секреции инсулина применяют определение С-пептида [Мазовецкий А. Г. и др., 1980; Князев Ю. А. и др., 1981; Meistas et al., 1981], связывающего в молекуле проинсулина две цепи инсулина (А и В).

Превращение проинсулина в инсулин сопровождается освобождением С-пептида, который, не вступая в реакцию с антителами, поступает в кровь в эквимолярных с инсулином соотношениях. Значительное количество С-пептида обнаружено при вновь выявленном диабете [Madsbad et al., 1980] при стабильном течении заболевания [Luttermann et al., 1981] и при диабете взрослых [Kajinuma et al., 1979], в то время как при ювенильном диабете и лабильном течении заболевания С-пептид в крови у больных от-

сутствует. По мнению Vialettes и Vague (1980), при наличии в крови С-пептида (сохранена остаточная секреция инсулина) диабет протекает более стабильно, отсутствует кетоацидоз, а компенсация заболевания достигается с помощью менее высоких доз инсулина.

Согласно современным представлениям, поджелудочная железа плода начинает функционировать относительно рано. Так, наличие инсулина в тканях поджелудочной железы плода выявлено уже на 8—9-й [Adam et al., 1969; van Assche, 1976], а в амниотической жидкости — на 13-й неделе развития [Weiss, 1979]. По мере увеличения срока беременности содержание ИРИ в околоплодных водах повышается и к 41-й неделе достигает 13,98 мкЕД/мл [Greco et al., 1980]. При этом доказанное Е. К. Комаровым (1978), Spellary и соавт. (1964), Keller и Krohwer (1968), Paterson и соавт. (1968) отсутствие трансплацентарного перехода инсулина от матери к плоду свидетельствует о фетальном генезе обнаруженного в околоплодных водах ИРИ. Подтверждением этой точки зрения могут служить и отсутствие корреляционной зависимости между уровнем инсулина у матери и плода [Комаров Е. К., 1978], а также исчезновение инсулина из амниотической жидкости после антенатальной гибели плода [Пономарев А. И., 1978; Greco et al., 1980].

По данным Т. К. Шевченко (1982), при физиологически протекающей беременности уровень ИРИ в пуповинной крови плода несколько ниже такового у матери, хотя в исследованиях Е. К. Комарова (1978) существенной разницы между ними обнаружено не было. Наличие у здоровых плодов высокого уровня инсулинемии, соответствующего таковому в организме взрослого, обусловлено, по мнению Hendrics и соавт. (1981), высоким сродством рецепторов эритроцитов крови пуповины к инсулину.

Что касается исследования в крови здоровых плодов С-пептида, то по этому вопросу в литературе имеются лишь единичные сообщения. Установлено, что С-пептид переходит через плаценту в незначительном количестве.

О наличии в околоплодных водах здоровых беременных С-пептида сообщали Chi-Cha-Lin и соавт. (1981), которые выявили прямую корреляционную связь между уровнем С-пептида и массой новорожденного. В связи с этим авторы рекомендуют при подозрении на гипотрофию плода определять содержание С-пептида в околоплодных водах и проводить лечение этой патологии под контролем уровня С-пептида. С нашей точки зрения, в связи с тем, что в настоящее время широкое распространение получил метод ультразвукового сканирования, это предложение является нерациональным.

На основании результатов патоморфологических исследований Е. П. Романовой и Л. М. Болховитиновой (1961), Kloos (1952), Aultquist (1976), van Assche и соавт. (1971, 1975), изучения инсулиновой активности крови [Савченко Т. Н., 1974; Baird, Farquhar, 1962], определения в крови и амниотической жидкости плодов

при сахарном диабете матери уровня иммунореактивного инсулина [Второва В. Г. и др., 1976; Кондратович Л. Н. и др., 1982; Pedersen et al., 1974; Persson et al., 1976; Tihebroutsky et al., 1980] можно сделать заключение о наличии у потомства больных сахарным диабетом матерей внутриутробно развившейся индуцированной инсулярной гиперактивности. Этому, по мнению Х. Бибергайля (1977), способствует более раннее созревание β-клеток их поджелудочной железы.

Свидетельством напряженной функциональной активности фетальных β-клеток новорожденных при наличии сахарного диабета у матери является также выявленная в исследованиях Fisher и соавт. (1980), John и соавт. (1981) значительно более резкая и быстрая, чем у потомства здоровых женщин, реакция островкового аппарата поджелудочной железы на действие различных раздражителей. Oakley и соавт. (1972) после введения больным сахарным диабетом роженицам глюкозы наблюдали у плодов значительное увеличение инсулина (на 200—900% от исходного уровня).

Установлено, что в крови новорожденных, матери которых в течение длительного времени получали инсулин, циркулирует значительное количество противоинсулиновых антител. Это, по мнению Е. Педерсена (1979), значительно затрудняет правильное определение уровня фетального инсулина. В связи с этим для более адекватной оценки функциональных резервов инсулярного аппарата у потомства больных сахарным диабетом матерей в последние годы все чаще применяют определение С-пептида.

Однако единой точки зрения относительно диагностической ценности определения С-пептида в литературе пока нет. Так, при сравнительном анализе содержания С-пептида у новорожденных от здоровых и больных сахарным диабетом матерей Phelps и соавт. (1978) существенной разницы между этими показателями не выявили, хотя авторы обратили внимание на повышение при сахарном диабете коэффицента С-пептид/глюкоза и на значительно более быстрое, чем в контроле, его увеличение в ответ на внутривенное введение глюкозы. Наряду с этим существуют исследования [Block et al., 1974; Jokosuka et al., 1980], свидетельствующие о высоком уровне С-пептида в крови и околоплодных водах [Eschvege, 1980] новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом.

Проведенные нами исследования функционального состояния инсулярного аппарата здоровых и больных сахарным диабетом беременных позволили установить у последних более высокое содержание ИРИ. В общей группе больных сахарным диабетом, составленной без учета тяжести заболевания, уровень ИРИ при сроке беременности 36—38 нед достигал 19,4±3,6 мкЕД/мл, а у здоровых женщин с тем же сроком беременности он был равен 11,04±2,4 мкЕД/мл. Однако в связи с большими колебаниями в содержании гормона различия между этими группами беременных оказались недостоверными ($p>0,05$).

В то же время при неосложненных родах содержание ИРИ в общей группе рожениц, больных сахарным диабетом, более чем в 2 раза превышало таковое в контрольной, при этом у рожениц с ИЗД уровень ИРИ достигал 41,42±8,34 мкЕД/мл (292% по отношению к принятому за 100% уровню в контрольной группе), а при ИНЗД составил 22,34±4,5 мкЕД/мл (157%).

Однако при параллельном определении содержания С-пептида в контрольной и исследуемой группах рожениц было установлено, что более высокий уровень ИРИ в крови у больных сахарным диабетом рожениц нельзя во всех случаях рассматривать как проявление высокой секреции этого гормона, так как у здоровых рожениц содержание С-пептида оказалось несколько выше, чем в общей группе рожениц, больных сахарным диабетом. При этом наиболее низкий уровень С-пептида был отмечен у больных ИЗД — 2,91±0,7 нг/мл (83%), в то время как у рожениц с ИНЗД отмечалась тенденция к его повышению — 3,64±0,7 нг/мл (105%).

Для изучения реакции инсулярного аппарата рожениц, больных сахарным диабетом, на родовой стресс у больных с одинаковой тяжестью заболевания был проведен сравнительный анализ содержания ИРИ в зависимости от способа родоразрешения. Более высокое содержание ИРИ обнаружено у рожениц, родоразрешение у которых проведено оперативным путем — (51,42±17,24 мкЕД/мл при ИЗД и 33,6±12,1 мкЕД/мл при ИНЗД). Тем не менее выявленное при родах через естественные родовые пути снижение содержания ИРИ не следует рассматривать как полное отсутствие реакции инсулярного аппарата на родовой стресс, так как оно в известной степени может быть обусловлено особенностями течения и ведения родов у этих больных.

Значительная физическая нагрузка нередко приводит к снижению во время родов уровня гликемии, что в свою очередь тормозит поступление в кровь эндогенного инсулина. Кроме того, для предупреждения у рожениц тяжелых гипогликемических состояний основную утреннюю дозу вводимого им в день родоразрешения инсулина обычно резко уменьшают. С этой же целью при абдоминальном родоразрешении введение инсулина осуществляют одновременно с инфузионной терапией перед началом кесарева сечения, что может способствовать повышению уровня ИРИ в момент извлечения ребенка, т. е. к моменту взятия крови для исследования.

Уровень С-пептида при абдоминальном родоразрешении больных сахарным диабетом рожениц составил 2,61±0,78 нг/мл при ИЗД и 3,06±1,03 нг/мл при ИНЗД. Таким образом, при более адекватном определении секреции инсулярного аппарата прослеживается определенная, хотя и слабовыраженная тенденция к его более значительной активации в ответ на родовой стресс.

Согласно нашим наблюдениям, уровень ИРИ и С-пептида в пуповинной крови в общей группе детей, рожденных в удовлетворительном состоянии при неосложненных родах через естественные

родовые пути от матерей, больных сахарным диабетом, достигает соответственно 41,71±5,11 мкЕД/мл и 3,32±0,84 нг/мл, что составляло 336 и 264% по отношению к показателям здоровых плодов, принятых за 100%. Выявленные соотношения сохраняются и при расчете уровня гормонов на 1 кг массы тела ребенка (соответственно 231 и 233% при сахарном диабете матери и 100% в контроле), который был проведен с целью нивелировать возможные различия в показателях, зависящие от того, что масса тела плодов в исследуемых группах была неодинаковой.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что вне зависимости от массы тела ребенка содержание ИРИ и С-пептида у плодов, рожденных от матерей с ИЗД, был достоверно выше — соответственно 52,05±6,96 мкЕД/мл (155%) и 4,99±±1,4 нг/мл (342%). Это свидетельствует об истинной гиперактивности их инсулярного аппарата.

Обращает на себя внимание различная реакция инсулярного аппарата плодов на родовой и эндогенный метаболический стресс, обусловленный обменными нарушениями больных сахарным диабетом матерей. Так, при аналогичной акушерской ситуации (неосложненные роды через естественные родовые пути) средний уровень ИРИ и С-пептида у плодов от матерей с ИЗД был достоверно выше, чем в пуповинной крови детей от матерей с легким течением заболевания (соответственно 155 и 342%). В то же время при одинаковой тяжести заболевания (ИЗД матери) различия в содержании ИРИ у плодов, рожденных через естественные родовые пути и извлеченных при плановом кесаревом сечении, практически отсутствовали — соответственно 52,06±6,96 и 52,23±±17,23 мкЕД/мл. У плодов от матерей с более легким течением заболевания, при котором не требуется экзогенное введение инсулина, при абдоминальном родоразрешении отмечался более низкий уровень ИРИ.

Таким образом, сравнительный анализ функционального состояния инсулярного аппарата у здоровых и больных сахарным диабетом рожениц и их плодов позволил установить у последних наличие достоверно более высокого уровня ИРИ, который поднимается по мере увеличения тяжести основного заболевания матери. При этом высокое содержание в периферической крови больных ИЗД матерей ИРИ не может расцениваться как проявление достаточной функциональной активности островкового аппарата поджелудочной железы, так как оно сочеталось с низким уровнем С-пептида.

В то же время у рожениц с легким течением ИНЗД была отмечена тенденция к повышению концентрации С-пептида, что свидетельствует о наличии остаточной секреции инсулина и сохранении резервов инсулярного аппарата, однако это сопровождалось недостаточной реализацией биологического эффекта действия инсулина на клеточном уровне. Следовательно, у рожениц с сахарным диабетом имеются проявления как относительной, так и абсолютной инсулиновой недостаточности. У плодов этой группы было

установлено наличие истинной гиперактивности инсулярного аппарата.

Таким образом, полученные данные подтверждают точку зрения Х. Бибергайля (1977) и В. Н. Славнова и соавт. (1977, 1981) о снижении секреторной активности инсулярного аппарата у беременных с ИЗД и показывают достоверное повышение секреции инсулина у их плодов.

Особенности функционального состояния α-клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом и их плодов. Наряду с инсулярным аппаратом значительную роль в поддержании гомеостаза глюкозы играет гормон, секретируемый α-клетками поджелудочной железы, — глюкагон.

В связи с характерными особенностями функции глюкагона (стимуляция гликогенолиза и ускоренное поступление глюкозы из печени, стимуляция липолиза и катаболизма белка) он способствует поступлению глюкозы во внеклеточное пространство, в то время как под влиянием инсулина происходит переход глюкозы из внеклеточного пространства в клетки и утилизация его тканями. Стимулом для активации α-клеток и синтеза глюкагона является снижение уровня глюкозы в крови [Asson et al., 1979]. В связи с этим Gerich (1978) и Cryer (1981) считают глюкагон основным регулятором гликемии при остро возникших гипогликемических состояниях.

В условиях гипергликемии активность α-клеток подавляется и секреция глюкагона снижается, что через аденилциклазную систему стимулирует биосинтез инсулина. Таким образом, сочетанное действие α- и β-клеток поджелудочной железы обеспечивает у здоровых людей нормальный уровень глюкозы в организме.

При сахарном диабете, несмотря на высокий уровень гликемии, α-клетки продолжают инкретировать глюкагон [Lilavivathama et al., 1979; Turer et al., 1981], что способствует еще большему повышению уровня сахара в крови. Неспособность α-клеток у больных сахарным диабетом реагировать на увеличение гипергликемии снижением биосинтеза глюкагона объясняется эндогенным дефектом глюкорецепторов α-клеток, который не связан с инсулиновой недостаточностью.

Это послужило основанием для выдвижения гипотезы о бигормональном генезе сахарного диабета [Ohneda et al., 1978]. Согласно этой гипотезе, в патогенезе сахарного диабета наряду с инсулиновой недостаточностью равноценную роль играет и избыток глюкагона. Однако эту точку зрения разделяют не все исследователи [Barnes et al., 1977; Clarke et al., 1978].

Не существует единого мнения и по вопросу об уровне глюкагона у больных сахарным диабетом. По данным Л. К. Старосельцевой и соавт. (1980), Е. С. Косиловой и соавт. (1982), у больных с различной тяжестью сахарного диабета содержание глюкагона колеблется в широких пределах с тенденцией к повышению, особенно при тяжелой форме заболевания и наличии кетоацидоза. В то же время, согласно результатам исследований В. Н. Славнова

и соавт. (1978, 1981), концентрация глюкагона у больных сахарным диабетом значительно снижена. По данным Drost и соавт. (1980), существенных различий между базальной концентрацией глюкагона в крови больных сахарным диабетом и здоровых людей не существует, но у последних отмечается выраженная реакция глюкагона в ответ на развитие гипогликемического состояния, чего не происходит при сахарном диабете.

Сведения литературы о влиянии физиологически протекающей и осложненной беременности на секреторную активность α-клеток поджелудочной железы немногочисленны. Согласно наблюдениям Lebran и соавт. (1976), во время беременности отмечаются незначительные колебания базального уровня глюкагона при заметном его повышении в III триместре. После родов наступает снижение секреторной активности α-клеток [Daniel et al., 1974]. В то же время, по мнению Spellacy и соавт. (1973), Е. Педерсен (1979), в течение всей беременности и в послеродовом периоде базальная секреция глюкагона остается стабильной. Стимуляция глюкозой приводит к снижению уровня глюкагона, которое к моменту родов становится более выраженным, в то время как нагрузка белком стимулирует активность α-клеток [Luyckx et al., 1972, 1979].

Таким образом, во время беременности, как и вне ее, нагрузка глюкозой подавляет, а стимуляция аминокислотами активизирует секреторную деятельность α-клеток поджелудочной железы. У беременных отмечено также повышенное соотношение ИРИ/глюкагон, свидетельствующее о более активной базальной и стимулированной секреции инсулярного аппарата беременных [Luyckx et al., 1979]. Полученные данные позволили исследователям прийти к выводу о том, что во время беременности α-клетки поджелудочной железы менее чувствительны к действию различных раздражителей, чем β-клетки. Учитывая анаболическую направленность действия инсулина и катаболическую глюкагона, такое соотношение исследуемых гормонов можно рассматривать как известную компенсаторную реакцию, направленную на восстановление перед предстоящими родами энергетических ресурсов матери, истраченных на потребности растущего плода.

У беременных, больных сахарным диабетом, уровень глюкагонемии по сравнению с таковым вне беременности повышен. Он был также более высоким, чем у здоровых беременных [Falluca и соавт., 1979]. Согласно исследованиям Bloom и Johnston (1972), Milner и соавт. (1973), существенных различий между базальным уровнем глюкагонемии в периферической крови здоровых рожениц и пуповинной крови не выявлено. Содержание глюкагона в пуповинной крови не зависит от уровня гликемии и инсулинемии плода, но при развившейся гипоксии оно увеличивается [Johnston, Bloom, 1973].

В экспериментальных исследованиях Sadoyer-Goffaux и соавт. (1979) было установлено, что фетальные α-клетки менее чувствительны к различным раздражителям, чем β-клетки. В связи с этим в поджелудочной железе плода глюкагон накапливается медлен-

нее, чем инсулин. Было также показано, что α-клетки поджелудочной железы здоровых плодов не чувствительны к стимуляции глюкозой и отвечают только на нагрузку аминокислотами.

Существенных различий в базальном уровне глюкагона в пуповинной крови плодов от больных сахарным диабетом и здоровых матерей выявлено не было [Bloom, Johnston, 1972]. В то же время у новорожденных при сахарном диабете матери вне зависимости от уровня их гликемии содержание глюкагона было уменьшено [Luyckx et al., 1975; Amendt P., 1978].

Полученные данные уточнены Kühl и соавт. (1977), которые изучали уровень гликемии, инсулинемии и глюкагонемии, а затем вычисляли молярное отношение ИРИ/глюкагон у новорожденных при различной тяжести и длительности диабета матери. Резюмируя результаты этой работы, Е. Педерсен (1979) пришел к заключению, что при ИЗД матери, особенно осложненного диабетическими микроангиопатиями, гиперактивность инсулярного аппарата новорожденных сопровождается гипофункцией α-клеток поджелудочной железы. Такая гипофункция является, по-видимому, следствием внутриутробного истощения α-клеток, обусловленного длительным влиянием гипергликемии матери. Кроме того, новорожденным от больных сахарным диабетом матерей свойственна также и определенная резистентность к экзогенно вводимому глюкагону [Педерсен Е., 1979]. В то же время в отличие от здоровых новорожденных α-клетки поджелудочной железы у детей больных матерей сохраняют определенную чувствительность к стимуляции глюкозой [Luyckx et al., 1972].

Как показали наши исследования, уровень глюкагона в венозной крови больных сахарным диабетом (282,79±38,9 нг/мл) был несколько выше, чем у здоровых рожениц (197,77±57,7 нг/мл), и составлял 129% по отношению к принятому за 100% уровню в контрольной группе. При этом влияние тяжести основного заболевания на секрецию глюкагона проявлялось у обследованных нами больных несколько более выраженным повышением его уровня у больных ИЗД (376,2±95,33 нг/мл при диабете, компенсируемом инсулином, и 243,9±44,86 нг/мл при отсутствии инсулинотерапии).

По нашим наблюдениям, содержание глюкагона в пуповинной крови здоровых плодов существенно не отличалось от такового у их матерей (коэффициент глюкагон матери/глюкагон плода составлял 0,97). Эти данные совпадают с результатами наблюдений S. König и соавт. (1978), которые установили, что уровень глюкагона в пуповинной крови здоровых плодов соответствует таковому в крови их матерей.

В то же время при сахарном диабете степень глюкагонемии у плода заметно ниже, чем у матери (коэффициент глюкагон матери/глюкагон плода равен 1,46). При этом в исследуемой группе было выявлено отсутствие достоверной корреляционной зависимости между содержанием глюкагона у матери и плода ($R=0{,}036-0{,}3$, $F_ф=0{,}011-1{,}44$), в то время как в контрольной группе связь

между соответствующими показателями была достаточно выражена ($R=0,86$ и $F_ф=11,02$).

Несколько более низкий уровень глюкагона у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, был отмечен нами и при сравнительном анализе средних показателей содержания этого гормона (100% в контрольной группе и 93,6% в общей группе плодов от больных сахарным диабетом). При этом влияние тяжести сахарного диабета матери на содержание глюкагона в пуповинной крови плода проявляется в наличии очень слабой тенденции к несколько более высокому уровню глюкагонемии у плодов от матерей с ИЗД; 100% в контрольной группе, 95,42% при ИЗД и 91,87% при ИНЗД матери. При пересчете на 1 кг массы тела это составляло соответственно $56,26\pm14,1$; $52,62\pm11,14$ и $42,42\pm12,06$ нг/мл ($P>0,05$). Полученные данные позволяют считать, что отсутствуют существенные различия в уровне глюкагона у плодов здоровых и больных сахарным диабетом матерей, а также выраженная реакция α-клеток плода на эндогенный метаболический стресс, обусловленный тяжелым течением основного заболевания матери.

Если учесть тесное взаимодействие глюкагона и инсулина, а также их сочетанное влияние на уровень гликемии в организме, то, исходя из высокой активности инсулярного аппарата плодов от больных сахарным диабетом матерей, можно было бы ожидать в исследуемой группе значительно более высокое содержание глюкагона, тем более что уровень глюкозы в пуповинной крови основной и контрольной групп не имеет существенных различий ($4,4\pm0,12$ ммоль/л при сахарном диабете матери и $4,3\pm\pm0,17$ ммоль/л в контрольной группе). В то же время при сравнительном анализе коэффициентов глюкагон/гликемия (2,59 в контрольной группе, 2,72 при ИНЗД и 2,36 при ИЗД матери) и ИРИ/гликемия (соответственно 0,16; 0,38; 0,9) обращает на себя внимание отсутствие существенных различий между показателями первого отношения, в то время как коэффициент ИРИ/гликемия при более тяжелом диабете матери выше, чем в контрольной группе в 5,6, а при ИНЗД — в 2,4 раза. Таким образом, необходимо отметить, что у плодов от больных сахарным диабетом матерей на фоне выраженного гиперинсулинизма отмечается определенная инертность α-клеток поджелудочной железы, что, возможно, связано с истощением их функциональной активности.

Особенности кортикотропной и глюкокортикоидной функции гипофизарно-надпочечниковой системы у больных сахарным диабетом и их плодов. Значительный интерес к изучению состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при беременности и в родах обусловлен не только активным участием гормонов этой системы в процессах обмена веществ, но и той важной ролью, которую играет эта система в осуществлении защитно-приспособительных реакций на появление таких стрессорных состояний, какими являются беременность и роды.

Основную роль в регуляции функции коры надпочечников играет адренокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ), который сти-

мулирует надпочечники, ускоряя биосинтез кортикостероидов, и повышает их использование тканями.

Физиологическая роль глюкокортикоидов заключается в том, что они способствуют повышению уровня гликемии, увеличению липолиза, изменению соотношений липопротеиновых фракций и перераспределению белка в организме, увеличению реабсорбции воды и натрия, снижению реабсорбции калия в почечных канальцах. Таким образом, глюкокортикоиды оказывают активирующее действие практически на все виды обмена веществ. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают влияние на энергетический обмен и способствуют повышению сопротивляемости организма стрессам. Взаимодействие между АКТГ и надпочечниками осуществляется по принципу двойной обратной связи, что позволяет путем саморегуляции поддерживать в крови оптимальный уровень гормонов.

Согласно исследованиям Э. Р. Баграмян (1980), И. А. Макарова и соавт. (1981), уровень АКТГ в крови беременных не превышает соответствующие показатели этого гормона вне беременности, а по данным Carr и соавт. (1981) — даже ниже такового у небеременных. Однако в III триместре беременности Carr и соавт. (1981) отметили некоторое повышение концентрации АКТГ. На этом основании авторы высказали предположение о возможном существовании дополнительного источника биосинтеза АКТГ.

Несмотря на незначительную стимуляцию со стороны аденогипофиза, секреторная активность коры надпочечников у беременных достаточно велика, о чем свидетельствует высокий уровень кортикостероидов как в крови [Вихляева Е. М., 1969; Бунтян А. Ф. и др., 1971; Палладн Г. А. и др., 1975; Тимошенко Л. В. и др., 1981; Corbier, Roffi, 1978; Murphy, 1982], так и в околоплодных водах [Дашкевич В. Е., Травянко Т. Д., 1979; Blankstein et al., 1980]. На основании этих данных W. Holten, P. Ruekert (1981) пришли к выводу о повышенной реактивности надпочечников к регулирующему влиянию АКТГ.

В то же время И. А. Макаров и соавт. (1981), сопоставляя уровень в крови кортизола и величину его экскреции с мочой, пришли к выводу, что повышенное содержание кортизола в крови беременных является результатом недостаточной его утилизации тканями. Повышение уровня кортикостероидов во время беременности происходит за счет увеличения содержания их белково-связанных форм [Бунтян А. Ф. и др., 1971], что, по мнению Г. Я. Корнеева (1979), обусловлено повышенным содержанием у беременных эстрогенов, которые усиливают связывающую способность транскортина. При этом у беременных снижается доля свободного кортизола, уровень которого не отличается от такового вне беременности.

В то же время Ajabor и соавт. (1972), Е. Педерсен (1979) отмечали у беременных прогрессивное увеличение содержания не только кортизона, но и свободного кортизола. О высоком уровне кортизона при беременности сообщают Carr и соавт. (1981). Авторы установили, что максимальные значения уровня этого гормона

наблюдаются при сроке беременности 26 нед, после чего наступает стабилизация концентрации в крови кортизона.

Влияние родового акта на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы здоровых беременных, по мнению большинства исследователей, проявляется как в выраженном повышении ее активности вообще, так и в более высоком содержании АКТГ и кортикостероидов в крови женщин, роды у которых произошли через естественные родовые пути [Бажанова Л. П., 1967; Кондратович Л. М., 1977; Nwosu et al., 1975; Vermes et al., 1979].

По данным Г. А. Паллади и соавт. (1975), в родах преобладали биологически активные формы кортикостероидов. После родов отмечается снижение уровня кортикостероидов [Бунтян А. Ф. и др., 1971, и др.].

Согласно исследованиям Рассохина А. В. и Кобозевой Н. В. (1981), концентрация фетального АКТГ с ранних сроков беременности (11—14 нед) выше таковой в крови взрослых и затем продолжает неравномерно повышаться. Выявлено три пика концентрации АКТГ в фетальной крови в 11—14 нед, 21—24 нед и 32 нед. После 34 нед содержание АКТГ в крови плода начинает снижаться и остается на том же уровне в течение недели после рождения ребенка [Winter, Oliver, 1974]. Следовательно, к концу беременности содержание АКТГ в пуповинной крови плода выше, чем у небеременных женщин [Furuhashi et al., 1982]. При этом установленное Dupouj и соавт. (1980) отсутствие перехода АКТГ матери через плацентарный барьер рассматривается как подтверждение фетального генеза АКТГ, определяемого в пуповинной крови. Это позволило авторам сделать заключение об относительной морфологической и функциональной зрелости аденогипофиза плода к концу беременности.

Секреторная активность надпочечников плода также начинает проявляться в ранние стадии его развития. По данным С. Е. Левиной (1976), к 8—9-й неделе онтогенеза происходит дифференцировка коры надпочечников на соответствующие слои. Концентрация кортикостероидов в крови плода, составляющая в 12—16 нед 16 нг/мл, к концу беременности достигает 132 нг/мл. Значительное увеличение содержания кортикостероидов в крови плода подтверждается также исследованиями Murphy (1973, 1982), который обнаружил троекратное его увеличение с 12-й по 37-ю неделю беременности.

Во время родов, согласно данным Л. Г. Сичинава и Н. А. Сергеевой (1977), Э. Р. Баграмян (1980), И. С. Цыбульской и соавт. (1977), Hartman и соавт. (1981), в пуповинной крови плода увеличивается концентрация кортикостероидов, что особенно выражено при родоразрешении через естественные родовые пути.

В исследовании Hartman и соавт. (1981) было показано значительное увеличение в крови плода биологически активных фракций кортизола, что, по мнению авторов, является фактором, обеспечивающим адекватную адаптацию к условиям внеутробного

существования. Однако уровень фетальных кортикостероидов все же остается значительно ниже, чем у матери [Цыбульская И. С. и др., 1977; Баграмян Э. Р., 1980; Simmer et al., 1974; Hartman et al., 1981].

Более низкое, чем у матери, содержание в пуповинной крови гормонов надпочечников явилось основанием для предположения о переходе кортикостероидов во время родов от матери к плоду. Однако эту точку зрения опровергают Corbier и Roffi (1978), которые на основании экспериментальных исследований пришли к заключению об автономности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода. По мнению Г. М. Савельевой (1976), значительные различия в концентрации кортикостероидов у матери и плода, а также увеличение их содержания в околоплодных водах является доказательством активации во время родов надпочечников самого плода. Об активной реакции плода на родовой стресс свидетельствует также отмеченное многими авторами более высокое содержание кортикостероидов у плодов, рожденных через естественные родовые пути.

При беременности, осложненной сахарным диабетом, E. Tolstoi и соавт. (1962), Gorskog (1964), Chattoraj и соавт. (1974) не выявили существенных различий в содержании кортикостероидов в плазме у здоровых и больных сахарным диабетом беременных. В противоположность этому Scholz и Huther (1978) обнаружили в плазме беременных, больных сахарным диабетом, более высокий, чем у здоровых, уровень кортизола и кортикостерона.

Согласно результатам исследований О. С. Сериковой и соавт. (1980), у больных с ювенильной формой сахарного диабета выявлено высокое содержание в крови кортизола, свободных 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в моче и низкий уровень экскреции связанных 17-ОКС, что, по мнению авторов, свидетельствует о функциональном напряжении пучковой зоны коры надпочечников и недостаточной функции печени. Особенно ярко эти изменения проявились при наличии у беременных диабетической микроангиопатии. При компенсированном течении заболевания они были менее выражены.

Во время родов, по наблюдениям Chattoraj и соавт. (1974), содержание кортизола и кортизона у больных сахарным диабетом было выше, чем у здоровых рожениц. При родах через естественные родовые пути по сравнению с абдоминальным родоразрешением было отмечено увеличение активности надпочечников плода.

Изучая особенности функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у здоровых и больных сахарным диабетом матерей, их плодов и новорожденных, Л. М. Кондратович (1977) установила у рожениц, больных сахарным диабетом, достоверно более высокое, чем в контроле, содержание всех исследуемых фракций кортикостероидов. Наряду с этим автором было выявлено, что при отсутствии обезболивания в родах, при длительности заболевания свыше 3 лет и при декомпенсации диабета содержание кортикостероидов в крови у больных рожениц досто-

верно повышалось, что можно расценить как проявление значительного функционального напряжения гипофизарно-надпочечниковой системы. Характерные для потомства матерей, больных сахарным диабетом, «кушингоидный» внешний вид, а также выраженная неполноценность адаптивных реакций позволяют предположить у них наличие функциональных нарушений гипофизарно-надпочечниковой системы.

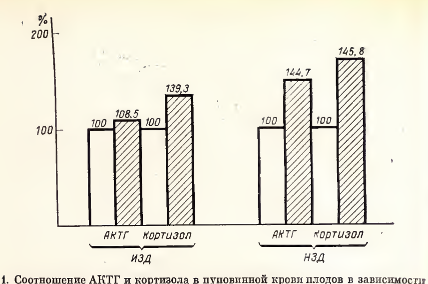
Большинство исследователей, изучавших содержание кортикостероидов в крови плодов и новорожденных от больных сахарным диабетом матерей и экскрецию их с мочой, пришли к заключению о наличии у этих детей гиперкортицизма. В противоположность этому D. Aarskog (1964) не обнаружил существенных количественных различий в секреторной активности надпочечников у плодов здоровых и больных сахарным диабетом матерей.

Большой интерес представляют исследования Л. М. Кондратович (1977) по определению реакции гипофизарно-надпочечниковой системы потомства от матерей, больных сахарным диабетом, на различные эндо- и экзогенные раздражители. Недостаточная компенсация диабета матери, а также наличие диабетической микроангиопатии сопровождаются повышением уровня 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в крови матери и плода. Факторы, усиливающие стрессорное воздействие родового акта (отсутствие обезболивания), а также оперативные вмешательства в родах (вакуум-экстракция, акушерские щипцы, абдоминальное родоразрешение), по данным автора, способствуют повышение у детей функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы.

Проведенный нами сравнительный анализ показателей функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у здоровых и больных сахарным диабетом женщин при сроке беременности 36—38 нед показал, что характерное для больных сахарным диабетом более высокое, чем у здоровых женщин, содержание в венозной крови кортикотропина и кортизола сохраняется и во время беременности. Так, уровень АКТГ и кортизола в крови беременных, больных сахарным диабетом, составил соответственно 89,18±21,12 и 446,75±29,9 нг/мл (в контрольной группе 53,5±15,16 и 380,9±27,3 нг/мл). При этом у беременных с ИЗД также отмечена повышенная экскреция кортикостероидов с мочой.

Снижение суточной экскреции кортикостероидов мы смогли выявить только у больных длительно протекающим осложненным диабетом. По всей вероятности, это обусловлено стимулирующим влиянием беременности на гормонально-метаболический статус больных. При неосложненных родах через естественные родовые пути содержание АКТГ и кортизола у рожениц с сахарным диабетом было несколько выше, чем в контрольной группе, и составляло соответственно 114,1±8,65 (114%) и 490,1±48,6 (118%) нг/мл.

Согласно результатам исследований Т. П. Безверховой (1978), а также Г. Г. Алексеевой и соавт. (1980), особенно высокое содержание кортизола у больных сахарным диабетом наблюдается при декомпенсации заболевания, а после достижения компенсации диа-



1. Соотношение АКТГ и кортизола в пуповинной крови плодов в зависимости от способа родоразрешения и тяжести сахарного диабета матери.

Светлые столбики — показатели при родоразрешении путем планового кесарева сечения; заштрихованные — через естественные родовые пути.

бета уровень кортизола приближается к норме. Таким образом, незначительное по сравнению с контролем повышение уровня АКТГ и кортизола в исследуемой группе рожениц можно расценивать и как результат проведенной у них во время беременности и в родах адекватной инсулинотерапии.

При анализе содержания гормонов гипофиза и коры надпочечников в зависимости от тяжести диабета у рожениц с легким течением ИНЗД была выявлена заметная тенденция к его увеличению: уровень АКТГ и кортизола в этой группе составил 125,9±30,5 и 505,2±90,5 нг/мл (129,3 и 105% по сравнению с принятыми за 100% показателями у рожениц ИЗД (рис. 1). Аналогичные результаты были получены и Л. М. Кондратович (1977), которая изучала у рожениц, больных сахарным диабетом, а также их плодов и новорожденных состояние глюкокортикоидной функции надпочечников. Согласно полученным автором данным, у рожениц с легким течением заболевания содержание 11-ОКС было достоверно выше, чем в контрольной группе; при тяжелом течении заболевания уровень этого гормона приближался к таковому в контрольной группе.

В то же время при одинаковой тяжести сахарного диабета у обследованных нами рожениц выявлена отчетливая тенденция к повышению уровня АКТГ и кортизола при родоразрешении через естественные родовые пути — соответственно 97,37±13,52 и 480,9±56,6 нг/мл (109,6 и 134,8% по отношению к принятому за 100% уровню этих гормонов у больных ИЗД, родоразрешение которых произведено абдоминальным путем).

Таким образом, стрессорное влияние родовой деятельности у больных сахарным диабетом, как и у здоровых рожениц, приводит к компенсаторной активации гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако обусловленные применением различных методов родоразрешения различия в уровне АКТГ и кортизола при сахарном диабете заметно меньше, чем в аналогичных группах здоровых женщин. Так, согласно исследованиям Э. Р. Баграмян (1980), концентрация АКТГ и кортикостероидов у женщин, родоразрешение которых произведено абдоминальным путем, составляет всего 45,5 и 43,3% по отношению к принятым за 100% показателям при родах через естественные родовые пути.

С нашей точки зрения, такое противоречие может быть объяснено двумя обстоятельствами: определенной инертностью и истощением у больных гипофизарно-надпочечниковой системы, которая не в состоянии адекватно реагировать на родовой стресс, и большей частотой медикаментозного родовозбуждения у больных.

Как показали результаты проведенных исследований, в общей группе плодов от больных сахарным диабетом матерей содержание АКТГ и кортизола было выше, чем в контрольной группе, и составило соответственно 100,1±17,5 и 327,65±15,3 нг/мл (121,6 и 130,2% по отношению к принятым за 100% показателям плодов от здоровых матерей). Однако при пересчете на 1 кг массы тела ребенка различия в содержании кортизола в пуповинной крови плодов от здоровых и больных сахарным диабетом матерей почти нивелировались (соответственно 81,92±9,85 и 88,11±5,24 нг/мл). Таким образом, выраженного гиперкортицизма, описанного в литературе, мы у обследованных нами детей выявить не смогли.

Влияние тяжести заболевания матери на кортикотропную и глюкокортикоидную активность эндокринной системы плода проявилось в наличии определенных различий в соответствующих показателях у плодов от матерей с ИЗД и ИНЗД. При этом у последних концентрация АКТГ и кортизола достигала 103,58±26,8 и 349,7±33,4 нг/мл, в то время как при более тяжелом диабете матери она была равна 93,8±16,4 и 322,6±21,9 нг/мл. В пересчете на 1 кг массы плодов это составляло 30,6±8,3 и 101,7±20,8 нг/мл при ИНЗД и 28,55±4,79 и 85,45±6,98 нг/мл при ИЗД матери.

При одинаковой тяжести заболевания матери несколько более высокий уровень гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы был выявлен у плодов, рожденных через естественные родовые пути. Так, по отношению к принятому за 100% уровню АКТГ у плодов, извлеченных путем планового кесарева сечения, концентрация гормонов у плодов, рожденных через естественные родовые пути, составила при ИЗД 108,5%, а при ИНЗД 144,7%. Соответствующие показатели концентрации кортизола были равны 145,8 и 139,3%. Характерно, что в обеих группах новорожденных уровень исследуемых гормонов оказался ниже, чем в крови их матерей.

Основываясь на данных большинства авторов о более высоком содержании кортизола в крови матери, чем в пуповинной крови плода, а также учитывая указания на возможность транспланцен-

тарного перехода кортизола, ряд авторов высказывали предположение о том, что более высокое содержание кортикостероидов в пуповинной крови новорожденных, возможно, объясняется их переходом от матери к плоду.

Проведя корреляционный анализ, мы, как и Э. Р. Баграмян (1980), не выявили достаточно тесной корреляционной связи между соответствующими показателями матери и плода ($R=0,21$ и $F_{\phi}=0,63$ для АКТГ, $R=0,18$ и $F_{\phi}=0,49$ для кортизола). Отсутствие корреляционной зависимости между уровнем кортикостероидов у матери и плода, а также более выраженная, чем у матери, реакция плода на родовой стресс, позволяют нам сделать вывод о высокой функциональной активности надпочечников плода.

Таким образом, в проведенных нами исследованиях установлено наличие тесной взаимосвязи между функциональным состоянием аденогипофиза и коры надпочечников у больных сахарным диабетом. Об этом свидетельствуют синхронные изменения содержания АКТГ и кортизола в крови матери и плода в зависимости от тяжести диабета и метода родоразрешения, при этом более активная реакция как на метаболический, так и на родовой стресс выявлена со стороны надпочечников плода.

Особенности соматотропной функции гипофиза матери и плода при сахарном диабете. Наиболее характерной функциональной особенностью соматотропного гормона гипофиза (СТГ), или гормона роста (ГР), можно считать его влияние на белковый обмен, которое проявляется в активации синтеза белков и торможении их катаболизма. При этом отмечаются увеличение образования аминокислот и включение их в белковые молекулы, что, по мнению М. И. Балаболкина (1978), обусловлено увеличением проницаемости клеточных мембран для аминокислот и одновременным подавлением активности некоторых протеолитических ферментов. Гормон роста усиливает синтез РНК и, кроме того, принимает участие в регуляции углеводного, жирового и минерального обмена. СТГ активирует поступление глюкозы из печени за счет повышения секреции глюкагона, который приводит к усилению гликогенолиза и стимулирует секрецию инсулина, в результате чего увеличивается утилизация глюкозы тканями.

На клеточном уровне СТГ совместно с глюкокортикоидами выступает как антагонист инсулина и тормозит поглощение глюкозы, активируя В-липопротеиновую фракцию крови, ингибирующую гексокиназную реакцию (пусковую реакцию углеводного обмена); кроме того, СТГ активирует инсулиназу печени. Конечный результат действия СТГ на углеводный обмен зависит от взаимодействия всех трех факторов, поэтому в зависимости от условий СТГ может давать как гипогликемический, так и гипергликемический эффект.

СТГ активирует липолиз жировой ткани, что ведет к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК), накоплению и окислению их в печени. Жиромобилизующее действие СТГ осуществляется посредством активации аденилциклазной системы. Следовательно, при больших энергетических затратах организма, ко-

торые не могут быть компенсированы за счет одних углеводов, под влиянием СТГ повышается мобилизация и использование жировых запасов, что предохраняет аминокислоты и белки от распада.

Уровень гормона роста в сыворотке крови изменяется под влиянием центральной нервной системы и секреторной активности других эндокринных желез. Стимуляторами секреции СТГ являются внутриклеточная недостаточность глюкозы (инсулиновая гипогликемия), L-ДОФА и особенно тиреоидные гормоны, в то время как норадреналин и большие дозы глюкокортикоидов оказывают на нее ингибирующее влияние. Анаболический эффект действия СТГ зависит от наличия инсулина (инсулин активирует обмен углеводов и стимулирует синтез белка) и концентрации глюкокортикоидов (небольшие дозы глюкокортикоидов способствуют реализации анаболического эффекта СТГ, а большие угнетают его).

Таким образом, СТГ оказывает сложное и многообразное воздействие на весь метаболизм организма, особенно на те виды обмена веществ, которые при сахарном диабете изменяются в первую очередь. В связи с этим сравнительное изучение содержания СТГ в крови у здоровых и больных сахарным диабетом рожениц и их плодов позволяет расширить наши представления об общих закономерностях регуляции обменных процессов системы мать—плод как в физиологических условиях, так и при сахарном диабете.

В настоящее время сведения о состоянии соматотропной функции гипофиза у здоровых беременных ограничены и противоречивы. Согласно результатам исследований Э. Р. Баграмян (1980), уровень ГР при беременности не отличается от такового у небеременных и существенно не изменяется в течение беременности. В то же время М. И. Балаболкин (1978), О. Н. Савченко и соавт. (1981), Dokumov и соавт. (1975) отмечали снижение соматотропной активности аденогипофиза к концу беременности, а Czech и соавт. (1979) установили, что в последние месяцы беременности уровень СТГ повышается.

Нагрузка глюкозой, как и стимуляция аргинином или инсулиновой гипогликемией, вызывает у беременных очень слабую реакцию аденогипофиза. В связи с этим некоторые авторы считают, что при беременности роль СТГ в регуляции углеводного обмена ограничена.

На основании своих наблюдений М. И. Балаболкин (1978), а также Czech и соавт. (1979) пришли к заключению, что под влиянием родового стресса и высокой активности метаболических процессов концентрация СТГ в крови рожениц повышается. Противоположной точки зрения придерживаются Kuczynski и Michalkiewicz (1973), Dokumov и соавт. (1975), по данным которых уровень СТГ в начале родов заметно снижается. В то же время Э. Р. Баграмян (1980) не выявила у здоровых рожениц ни повышения концентрации ГР, ни ее изменения в зависимости от способа родоразрешения.

По мнению Э. Р. Баграмян (1980), обнаруженная у беременных слабая реакция аденогипофиза на родовой стресс, а также неадек-

ватное повышение у них уровня СТГ в ответ на действие различных стимуляторов свидетельствуют о подавлении к концу беременности соматотропной активности, что, по-видимому, обусловлено влиянием высокого уровня плацентарного лактогена и прогестерона.

В противоположность этому, секреторная активность аденогипофиза плода в отношении продукции СТГ проявляется в самые ранние сроки его развития. Так, по данным Gitlin и соавт. (1965), начиная с 5-й недели внутриутробного развития ткань фетального гипофиза способна стимулировать СТГ. Этот гормон обнаружен в гипофизах плодов уже при сроке беременности 9—12 нед, и по мере развития беременности концентрация его повышается.

Особенно интенсивное увеличение концентрации СТГ у плода отмечается в первой половине онтогенетического развития. Начиная с 26—32-й недели беременности темпы повышения уровня фетального СТГ снижаются, но содержание его в крови плода остается все же выше, чем у матери. По мнению Т. С. Прониной (1974), это обусловлено высоким уровнем обменных процессов в организме плода. Повышенное содержание СТГ, в 5 раз превышающее его уровень в крови матери, обнаружено также в околоплодных водах [Балаболкин М. И., 1978]. Высокий уровень фетального СТГ нельзя объяснить ни снижением его клиренса, ни поступлением гормона от матери к плоду, так как доказано отсутствие перехода СТГ через плацентарный барьер.

Все изложенное выше позволяет сделать вывод о высокой продукции СТГ гипофизом плода. Это подтверждается и результатами наблюдений Furner и соавт. (1973), отметивших у плода выраженную соматотропную реакцию на внутривенное введение матери аргинина, на которое она реагировала слабо. По мнению М. И. Балаболкина (1978), высокая продукция фетального СТГ обусловлена высокими темпами роста плода на протяжении всего периода его внутриутробного развития.

При физиологически протекавших родах Pookai и соавт. (1975), Czech и соавт. (1979) не выявили существенных различий в содержании СТГ в крови матери и плода. Однако, согласно результатам наблюдений ряда авторов [Балаболкин М. И., 1978; Второва В. Г. и др., 1979; Bergman et al., 1978, и др.], концентрация СТГ в пуповинной крови плодов значительно выше, чем в крови их матерей, и заметно меняется в зависимости от метода родоразрешения.

Так, по данным Э. Р. Баграмян (1980), уровень СТГ в пуповинной крови детей, рожденных через естественные родовые пути, был в 2 раза выше, чем у новорожденных, извлеченных во время планового кесарева сечения, при этом концентрация СТГ в крови рожениц оставалась без существенных изменений.

Полученные данные позволили сделать заключение о наличии у доношенных плодов вполне сформировавшейся соматотропной функции гипофиза [Савченко О. Н. и др., 1981] и достаточно зрелой гипоталамо-гипофизарной системы [Баграмян Э. Р., 1980]. Это

обеспечивает адекватное становление у здоровых детей процессов адаптации в анте- и постнатальном периоде.

Обоснованность этой точки зрения подтверждается выраженным изменением соматотропной функции гипофиза при различной силе [Старостина Г. А., 1977] и продолжительности [Kuczynski, Michalkiewicz, 1973] родовой деятельности и развитии таких осложнений, как гипоксия.

Согласно результатам исследований В. Г. Второвой и соавт. (1979), содержание СТГ в периферической крови рожениц, больных диабетом, не отличается от такового у женщин контрольной группы (соответственно 3,52±0,53 и 3,45±1,0 нг/мл). Не было выявлено также различий в показателях соматотропной функции аденогипофиза у больных, родивших маловесных и крупных детей, а также при натальной гипоксии плода.

Опубликованные в литературе данные об особенностях соматотропной функции гипофиза у потомства больных сахарным диабетом женщин весьма противоречивы. Bergman и соавт. (1978) обнаружили высокий уровень гормона роста в пуповинной крови детей при сахарном диабете матери. Согласно данным, полученным Laron и соавт. (1967), Cole и соавт. (1970), базальный уровень СТГ у потомства больных сахарным диабетом матерей практически равен таковому у детей, у матерей которых отмечалось физиологическое окончание беременности. В противоположность этому Westphal (1968) обнаружил, что уровень СТГ у новорожденных от больных сахарным диабетом матерей ниже, чем в контрольной группе. Можно предположить, что такое противоречие при оценке функционального состояния соматотропной функции гипофиза у плодов и новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, обусловлено не совсем однородным составом исследуемых групп.

Как показали проведенные нами исследования, содержание СТГ в общей группе больных сахарным диабетом, у которых роды произошли через естественные родовые пути, было слегка снижено — 3,5±0,44 нг/мл (78,6% по отношению к принятому за 100% уровню СТГ у здоровых рожениц). При этом у рожениц с более тяжелым течением заболевания концентрация СТГ равнялась 3,93±±0,7 нг/мл (88%), а при НЗД уровень СТГ составлял 3,3±0,6 нг/мл (74%).

Таким образом, существенных различий в показателях соматотропной активности при неосложненных родах у здоровых и больных сахарным диабетом рожениц установлено не было. Также не обнаружено заметных изменений соматотропной активности аденогипофиза у рожениц с различной тяжестью диабета.

Согласно данным Г. Г. Алексеевой и соавт. (1980), повышение концентрации СТГ у больных сахарным диабетом наблюдается в период декомпенсации, что в условиях выраженной инсулиновой недостаточности имеет компенсаторный характер и способствует предотвращению возникновения энергетического дефицита. В то же время при стабильном течении неосложненного диабета или

после достижения компенсации заболевания исходный уровень СТГ существенно не отличается от такового в контрольной группе [Славнов В. Н. и др., 1977].

Поскольку в настоящей главе излагаются особенности гормонального статуса матерей, больных сахарным диабетом, и их плодов при неосложненном течении родового акта и при отсутствии осложнений диабета и беременности, то приведенные нами данные вполне объяснимы. Действительно, влияние родового акта на соматотропную активность гипофиза проявилось в небольшом повышении уровня СТГ у рожениц, у которых роды произошли через естественные родовые пути: 3,93±0,7 нг/мл при самопроизвольных родах и 2,91±0,4 нг/мл при абдоминальном родоразрешении.

Эти результаты не совпадают с данными исследований здоровых рожениц, приведенными в работах Э. Р. Баграмян (1980) и др. В связи с этим можно предположить, что, несмотря на торможение секреторной функции аденогипофиза у беременных при сахарном диабете влияние родового стресса является достаточно активным раздражителем, что вызывает необходимость значительного напряжения у них компенсаторных механизмов и приводит к повышенному выбросу СТГ.

Для более детальной оценки состояния соматотропной функции гипофиза плодов при сахарном диабете матери мы исследовали содержание гормона роста в пуповинной крови в зависимости от тяжести диабета матери, способа родоразрешения, наличия диабетических осложнений, а также от состояния ребенка в момент рождения.

Проведенные исследования показали, что у плодов от больных сахарным диабетом, так же как и от здоровых женщин, активность соматотропной функции гипофиза достоверно превышает таковую у их матерей. Так, уровень СТГ в пуповинной крови новорожденных от матерей с сахарным диабетом был равен 10,53±0,4 нг/мл, в контрольной группе — 9,64±1,4 нг/мл. В венозной крови содержание СТГ составляло соответственно 3,5±0,44 и 4,45±1,1 нг/мл ($P<0,001$ и $<0,01$). Таким образом, уровень СТГ в пуповинной крови плодов в основной и контрольной группах превышал таковой в крови их матерей в 3 и 2,2 раза.

Исследуя зависимость соматотропной функции аденогипофиза плодов от тяжести заболевания матери, мы выявили, что у плодов от матерей с тяжелыми, инсулинзависимыми формами диабета содержание СТГ было ниже (9,53±1,3 нг/мл), чем в аналогичной группе плодов, матери которых не нуждались в применении инсулинотерапии (12,93±2,0 нг/мл) ($P<0,05$), и практически не отличалось от такового в контрольной группе (9,64±1,4 нг/мл). При пересчете содержания гормона на 1 кг массы тела ребенка выявленная зависимость проявилась еще более ярко (соответственно 2,68±0,3 и 4,47±0,73 нг/мл).

Аналогичные результаты получены Л. М. Кондратович и соавт. (1982), которые провели сравнительный анализ двух групп ново-

рожденных с высоким и низким уровнем СТГ при рождении. При этом у матерей детей, родившихся с низким содержанием гормона роста в пуповинной крови, выявлены тяжелые формы диабета, осложненного диабетической микроангиопатией с частыми декомпенсациями. У новорожденных этой группы отмечены высокий уровень гликемии и инсулинемии, осложненное течение периода новорожденности, значительное уменьшение массы тела и замедленное ее восстановление. В то же время у новорожденных с высоким содержанием СТГ при рождении уровень гликемии и инсулинемии был умеренным, а течение периода новорожденности — более благоприятным. У всех матерей этих детей выявлены легкие формы диабета.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение, что тяжесть диабета матери оказывает выраженное влияние на функциональное состояние аденогипофиза плода. Степень выраженности этого влияния, по-видимому, зависит от двух факторов: 1) необходимости в компенсаторной активации контринсулярных систем плода и 2) функционального состояния и секреторной активности этих систем.

В то же время у новорожденных от матерей с одинаковой тяжестью заболевания (ИЗД) изменений уровня СТГ при различных способах родоразрешения практически не было: 9,58±1,3 нг/мл при родах через естественные родовые пути и 10,06±1,4 нг/мл при абдоминальном родоразрешении. При пересчете на 1 кг массы тела новорожденных эти показатели составляли соответственно 26,8±0,3 и 2,8±0,4 нг/мл.

Таким образом, проведенное нами исследование состояния соматотропной функции гипофиза у матерей, больных сахарным диабетом, и их плодов позволило установить наличие у них, как и у здоровых плодов, более высокого, чем у матерей, уровня СТГ.

Родовой акт способствует увеличению содержания СТГ в крови здоровых и больных сахарным диабетом рожениц, а также здоровых новорожденных и не оказывает существенного влияния на содержание гормона у плодов. Различная тяжесть заболевания оказывает противоположное влияние на соматотропную активность гипофиза матерей, больных сахарным диабетом, и их плодов. В то время как у больных ИНЗД рожениц содержание СТГ было ниже, чем у рожениц с ИЗД, в пуповинной крови их плодов уровень гормона роста оказывался более высоким, что, по нашему мнению, является проявлением повышения секреторной активности фетальной гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на относительную гипогликемию, развившуюся у плодов под влиянием индуцированного гиперинсулинизма.

Особенности функционального состояния симпатико-адреналовой системы у больных сахарным диабетом матерей и их плодов. Среди систем, осуществляющих защитно-приспособительные реакции организма, особое место занимает симпатико-адреналовая система (САС), которая обеспечивает корреляцию между всеми функциональными системами организма, участвуя одновременно

и в нервных, и в гормональных механизмах интеграции обменных процессов. Этот эффект обусловлен наличием у катехоламинов (КА) дополнительной структурной единицы — пирокатехинового ядра, вследствие чего КА в отличие от других высокоактивных биогенных аминов обладают возможностью срочно переключаться с одного вида обмена на другой. Это создает особую лабильность САС и приводит к быстрому развитию адаптационных реакций [Утевский А. М., Осинская В. О., 1977].

По механизму своего действия КА являются экстрацеллюлярными регуляторами, влияние которых осуществляется путем их взаимодействия с «двумя посредниками» гормонального эффекта — циклическими мононуклеотидами, представляющими собой как бы функциональные мостики между рецепторами клеточной мембраны, и внутриклеточными ферментами.

Действие адреналина (А) на обмен веществ опосредовано через аденилциклазу, катализирующую образование циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ), который в свою очередь активирует выработку ключевых ферментов углеводного и жирового обмена — фосфорилазу и липазу. Возрастающая под влиянием КА активность фосфорилазы приводит к усилению мобилизации гликогена печени, при этом снижается способность тканей ассимилировать глюкозу, в результате чего развивается гипергликемия и глюкозурия.

Действие КА на жировой обмен также обусловлено их взаимосвязью с цАМФ, который стимулирует превращение неактивной липазы в активную, что способствует ускорению липолиза, увеличению содержания СЖК в тканях и крови. Обусловленное влиянием КА интенсивное усиление липолитических процессов обеспечивает более полное удовлетворение энергетических потребностей организма, что особенно важно в условиях нарушения утилизации глюкозы, присущей сахарному диабету. У больных сахарным диабетом при декомпенсации заболевания или в ответ на развитие инсулиновой гипогликемии наблюдается компенсаторное повышение активности САС.

Большой интерес представляет вопрос о функциональном состоянии САС при нормальной и патологически протекающей беременности. Согласно результатам исследований М. М. Шехтмана и соавт. (1976), Logaras и соавт. (1975), в функциональном состоянии САС во время и вне беременности существенных изменений не происходит. В то же время, по данным Bourdon и соавт. (1978), по мере увеличения срока беременности экскреция с мочой А и норадреналина (НА) прогрессивно возрастает. И. П. Грыжак и Л. В. Тимошенко (1980) пришли к заключению, что пик экскреции А наблюдается в начале беременности, выделение НА и дофамина (ДА) в течение беременности существенно не изменяется, а экскреция диоксифенилаланина (ДОФА) увеличивается.

По мнению Л. В. Тимошенко и соавт. (1977), для нормально протекающей беременности особое значение приобретает активация адреналового звена САС, поддерживающего функциональную

активность тех систем организма, которые в данный момент имеют наибольшее значение. В то же время, согласно наблюдениям Parvez и Grippes (1974), при беременности отмечается повышение относительной активности медиаторного звена САС в связи с торможением метилирования НА в А, что вызвано пермиссивным действием глюкокортикоидов.

По данным Л. В. Тимошенко и соавт. (1981), при переношенной беременности и антенатальной гибели плода экскреция КА снижается, а при поздних токсикозах — возрастает. В то же время, согласно наблюдениям Л. Н. Сотниковой (1969) и Л. П. Гороховского (1974), присоединение поздних токсикозов приводит к угнетению функции САС. По-видимому, противоречивость этих данных обусловлена неоднородным составом исследуемых групп.

Высокое содержание КА, особенно ДА, обнаружено и в околоплодных водах [Bourdon et al., 1976; Philippe et al., 1981; Artal et al., 1982]. Особенно значительно концентрация ДА повышается во время родов, что явилось основанием для предположения о его участии в родовом акте.

Исследуя функциональное состояние САС у здоровых рожениц, многие авторы отмечали повышение уровня КА во время родов. При этом, согласно наблюдениям О. Н. Аржановой (1976), экскреция А по сравнению с таковой во время беременности несколько снижается, а выделение с мочой НА увеличивается. Соответственно изменяется и коэффициент А/НА, что, по мнению Я. Д. Селеней (1975), свидетельствует о преобладании во время родов через естественные родовые пути относительной активности медиаторного звена САС.

Развитие слабости родовой деятельности приводит к уменьшению содержания КА [Старостина Т. А., 1977]. При абдоминальном родоразрешении, согласно результатам исследований Halter и Pflug (1980), в крови заметно повышается уровень А, что авторы в основном связывают с действием ингаляционного наркоза.

Таким образом, согласно данным литературы, активность симпатико-адреналовой системы в родах резко возрастает. В связи с этим высказано предположение, что КА вызывает и стимулирует родовую деятельность.

Значительный интерес вызывает изучение уровня КА у потомства здоровых матерей. Установлено, что под влиянием родового стресса уровень КА у плодов заметно превышает таковой у рожениц [Быкова Г. Ф., 1974]. Развитие гипоксии приводит к резкому повышению концентрации КА в пуповинной крови плода [Быкова Г. Ф., 1974; Lagerkrantz, Bistoletti, 1977]. По данным Divers (1981), задержка внутриутробного развития плода сопровождается значительным повышением адренергической и снижением дофаминергической активности. При этом, согласно наблюдениям Kaneoka и соавт. (1979), Artal и соавт. (1982), у детей, у которых при рождении отмечались особенно высокие концентрации КА, до и во время родов было зарегистрировано ухудшение их функционального состояния, а период новорожденности протекал с осложнениями.

Высокую активность САС Nakai и Jameda (1978) связывают с наличием дистресс-синдрома плода и считают, что высокое содержание КА в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие осложнений у плода. По данным других авторов, адреналин, взаимодействуя с аденилциклазой, реализует сурфактант из альвеолярных клеток, и в связи с этим отмечено наличие корреляции между уровнем КА в околоплодных водах и зрелостью легких плода.

Данные об особенностях функционального состояния САС у беременных, больных сахарным диабетом, их плодов и новорожденных немногочисленны и противоречивы. Согласно наблюдениям Lagerkrantz (1980), существенного различия в экскреции КА у здоровых и больных сахарным диабетом беременных не наблюдается.

По мнению Joung и соавт. (1979), для потомства женщин, больных сахарным диабетом, наиболее характерно повышенное содержание НА в крови, которое коррелирует с тяжестью диабета матери и не зависит от гестационного возраста плода. В то же время, изучая функциональное состояние САС у плодов и новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом, Artal и соавт. (1982) выявили, что уровень КА в околоплодных водах у этих детей тесно коррелировал со степенью зрелости легочной ткани плода.

В исследованиях этих же авторов установлено, что, несмотря на встречающуюся у потомства матерей, больных сахарным диабетом, различную активность САС, у большинства новорожденных содержание всех фракций КА в пуповинной крови было значительно повышено и коррелировало с их массой тела и тяжестью диабета матери. Можно предполагать, что увеличение функциональной активности САС в период внутриутробного развития может способствовать в дальнейшем истощению резервных возможностей этой системы у потомства больных матерей.

Противоположной точки зрения по вопросу о состоянии САС у плодов и новорожденных от больных сахарным диабетом матерей придерживается Amendt (1978), отметивший у плодов повышение концентрации адреналина, а у новорожденных снижение экскреции КА. Stern и соавт. (1980) также не обнаружили у новорожденных от больных сахарным диабетом матерей повышения секреторной активности САС в ответ на свойственную этим детям после рождения гипогликемию.

При проведенном нами сравнительном анализе показателей функционального состояния САС у здоровых и больных сахарным диабетом беременных у последних установлена более высокая экскреция КА с мочой. Так, если уровень экскреции А, НА и ДА у здоровых беременных принять за 100%, то в общей группе беременных, больных сахарным диабетом, составленной без учета тяжести заболевания, он составлял соответственно 177% ($5{,}9 \pm 0{,}6$ мкг/сут, $P < 0{,}02$), 161% ($8{,}34 \pm 1{,}65$ мкг/сут, $P > 0{,}05$) и 158% ($223{,}7 \pm 122{,}2$ мкг/сут, $P < 0{,}02$).

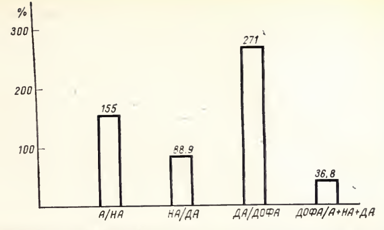
На фоне заметного повышения экскреции биологически активных КА особое внимание обращает на себя достоверное снижение экскреции их предшественника ДОФА (80,75±9,19 мкг/сут при сахарном диабете и 126,36±24 мкг/сут у здоровых беременных), что свидетельствует о значительной напряженности у беременных, больных сахарным диабетом, процессов биосинтеза КА.

Влияние тяжести заболевания на функциональное состояние САС у обследованных беременных проявлялось в достоверном повышении экскреции А при более тяжелом течении диабета (7,64±0,96 мкг/сут при ИЗД и 3,78±0,4 мкг/сут при ИНЗД, что составляет соответственно 229 и 113,5% по сравнению со 100% в контроле), несколько более высоком, чем при легких формах заболевания, уровне экскреции ДА (соответственно 253,6±25,9 и 201,6±27,04 мкг/сут) и практически одинаковых уровнях экскреции НА (8,24±2,35 мкг/сут).

В то же время при определении относительной активности отдельных этапов биосинтеза КА, проведенном с помощью вычисления отношения каждого из изучаемых веществ к его предшественнику в цепи биосинтеза КА (А/НА НА/ДА, ДА/ДОФА), установлено, что как у здоровых, так и у больных сахарным диабетом беременных наблюдается некоторое преобладание симпатических влияний, о чем свидетельствует уменьшение коэффициента А/НА ниже единицы (0,6 в контроле, 0,71 в общей группе беременных, больных сахарным диабетом). В то же время у беременных с тяжелым ИЗД на фоне нарушения практически всех этапов биосинтеза КА наблюдалось более выраженное, чем при легком диабете, повышение относительной активности адренергического звена САС. Так, если величину всех коэффициентов относительной активности отдельных звеньев САС у здоровых беременных принять за 100%, то при ИЗД они составят: А/НА 155%, НА/ДА 88,9%, ДА/ДОФА 271%. При ИНЗД эти показатели соответственно равны 75; 117 и 231% (рис. 2).

Необходимость в компенсаторном повышении относительной активности адренергического звена САС при более тяжелых формах сахарного диабета можно связать с эндогенным стрессом (стрессорным фактором является дефицит энергии, вызванный выраженной инсулиновой недостаточностью), так как А активно способствует ускорению липолиза и повышению уровня СЖК в крови. При этом одновременное уменьшение у беременных, больных ИЗД, коэффициента НА/ДА и повышение отношения ДА/ДОФА позволяют прийти к выводу о нарушении у них трансформации ДА в НА. Поскольку экскреция ДА у беременных этой группы несколько повышена, в то время как экскреция НА при различной тяжести диабета оставалась стабильной, можно предположить, что в основе выявленного нарушения лежит ферментативная недостаточность, в частности недостаточная активность дофамин-β-гидроксилазы.

Для оценки функционального состояния и резервных возможностей САС в различных группах беременных большой интерес



2. Показатели относительной активности симпатико-адреналовой системы у беременных, больных ИЗД.

представляет сравнительный анализ величины отношения ДОФА (предшественник КА) к сумме биологически активных КА (А+ +НА+ДА), который дает возможность оценить интенсивность общих процессов биосинтеза КА. Проведенное нами в контрольной и исследуемой группах вычисление этого коэффициента позволило установить заметное его снижение при сахарном диабете (100% в контрольной группе и 40,8% в общей группе беременных, больных сахарным диабетом), которое увеличивается при более тяжелой форме заболевания (42,8% при легком и 36,8% при тяжелом и среднетяжелом течении диабета). Полученные данные подтверждают высказанное нами предположение о том, что компенсаторное повышение активности САС, необходимость в котором часто возникает при сахарном диабете, в конечном итоге приводит к снижению резервных возможностей этой системы.

Достоинством метода определения экскреции КА с мочой является возможность получить представление о функциональном состоянии САС за сравнительно длительный отрезок времени (не менее суток), в то время как вследствие особой лабильности САС, быстро отвечающей на многочисленные эндо- и экзогенные раздражители, при определении уровня КА в крови возможно оценить функцию адренергического и медиаторного звеньев САС только в момент исследования. В связи с этим содержание КА в крови нельзя рассматривать как адекватный показатель функционального состояния САС на протяжении всего родового акта.

Мы использовали метод радиоиммунологического определения КА в крови, для того чтобы получить сопоставимые данные о концентрации КА у матери и плода. При этом мы исходили из предположения, что в момент рождения плода его САС подвержена влиянию преимущественно более стабильных эндогенных раздражителей.

В результате проведенных исследований было установлено, что в крови беременных, больных ИЗД, содержание адреналина практически не отличалось от такового в контроле (соответственно 2,39±0,57 и 2,14±0,59 мкг/л) и было умеренно повышено у беременных, находящихся только на диетотерапии (3,66±0,92 мкг/мл). Соответствующие показатели для норадреналина составляли 2,15±0,79 и 1,8±0,48 мкг/л.

Если исходить из данных Г. Г. Алексеевой и соавт. (1980), С. В. Уголевой и соавт. (1982) о высоком содержании КА в крови больных сахарным диабетом в период декомпенсации и приближении его к норме после достижения компенсации заболевания, то полученные нами данные следует рассматривать как результат достаточной компенсации сахарного диабета и сравнительно стабильного течения беременности. При этом, исходя из наших наблюдений, состояние метаболического стресса более отчетливо проявлялось у беременных, не получавших инсулин.

Было выявлено, что под влиянием родового акта активность адреналового звена САС у больных контрольной группы повышается по сравнению с беременными почти в 2 раза, а медиаторного — в $1^1/_2$ раза (4,15±0,76 и 3,38±0,64 мкг/л). В то же время при сахарном диабете были отмечены очень небольшие изменения в показателях А и НА. Так, в конце второго периода родов у больных ИЗД содержание А и НА в крови составило 2,4±0,5 и 1,76±0,3 мкг/л, у больных ИНЗД — 2,14±0,57 и 2,06±0,6 мкг/л. Эти показатели не имели статистических различий ($P>0,05$).

Степень тяжести сахарного диабета не оказывала заметного влияния на содержание А во время родов (57,8% при ИЗД, 51,56% при ИНЗД и 100% у здоровых рожениц), в то время как содержание НА у больных ИНЗД по сравнению с более тяжелобольными было слегка повышено (52% при ИЗД, 60,94% при ИНЗД и 100% в контроле).

Учитывая, что организм рожениц, больных сахарным диабетом, находится под двойным стрессорным влиянием (эндогенный метаболический и родовой стресс), выявленную нами слабую реакцию на роды и более низкий, чем в контроле, уровень КА следует расценивать как проявление прогностически неблагоприятной неполноценности адаптационной системы больных сахарным диабетом и ее быстрого истощения. Это в свою очередь может привести к развитию в родах не только метаболических, но и акушерских осложнений. Как уже было отмечено ранее, наиболее часто во время родов у больных сахарным диабетом возникали такие осложнения, как прогрессирующая гипоксия плода и выраженная (особенно во второй период родов) слабость родовой деятельности.

Таким образом, наши наблюдения согласуются с результатами исследований Т. А. Старостиной (1977), которая у рожениц со слабостью родовой деятельности выявила отчетливое снижение содержания КА в крови. При одинаковой тяжести заболевания у больных ИЗД, у которых роды произошли через естественные родовые пути, уровень А в крови был несколько ниже (2,4±

±0,69 мкг/л), а НА — выше (1,76±0,3 мкг/л), чем при кесаревом сечении (соответственно 4,37±1,35 и 0,94±0,26 мкг/л). Аналогичные результаты были получены Я. Д. Селепей (1975) и О. Н. Аржановой (1978) при обследовании здоровых рожениц, согласно наблюдениям которых в родах отмечается преобладание активности медиаторного звена САС. В то же время, согласно исследованиям Halter и Pflug (1980), при абдоминальном родоразрешении в связи с действием ингаляционного наркоза заметно повышается уровень в крови адреналина.

Таким образом, влияние родового акта на активность адренергического и медиаторного звеньев САС отличается от такового у здоровых беременных только в количественном отношении.

При сравнительном анализе содержания КА в крови у здоровых и больных сахарным диабетом матерей с этими показателями у их плодов у последних было выявлено достоверное повышение уровня КА: в контрольной группе 159% (А) и 136,7% (НА), а при сахарном диабете соответственно 229 и 194,7% по отношению к принятым за 100% показателям матери. Однако по сравнению с принятым за 100% содержанием КА в пуповинной крови здоровых плодов уровень А и НА в исследуемой группе был несколько ниже и составлял соответственно 5,21±0,84 (78,58%) и 3,7±0,78 (80%) мкг/л.

Исследуя изменения активности КА в крови плодов в зависимости от тяжести сахарного диабета матери и способа родоразрешения, мы установили, что при тяжелом течении заболевания (ИЗД) уровень А в пуповинной крови плодов существенно не отличался от такового в контроле (соответственно 96,4 и 100%), в то время как у плодов от матерей с ИНЗД он был существенно ниже (61%; $P<0,1$). При пересчете на 1 кг массы тела плода это составляло 2,27±0,58 мкг/л в контроле, 2,22±0,52 мкг/л при ИЗД и 1,23±0,21 мкг/л при ИНЗД матери.

В то же время влияние тяжести заболевания матери на активность медиаторного звена САС у плода проявилось в незначительном повышении уровня НА (86,79% при ИЗД, 73,3% при ИНЗД и 100% в контроле). В пересчете на 1 кг массы тела плода это составило соответственно 1,22±0,45; 0,84±0,18 и 1,62±0,36 мкг/л. При этом у плодов от матерей с одинаковой тяжестью диабета, роды у которых происходили через естественные родовые пути, уровень А был несколько ниже (6,39±1,55 мкг/л), а НА — выше (4,01±1,29 мкг/л), чем при абдоминальном родоразрешении (соответственно 9,32±2,98 и 3,15±0,93 мкг/л). В пересчете на 1 кг массы тела это составило 2,22±0,52 и 3±0,84 мкг/л для А, 1,22±0,45 и 0,87±0,21 мкг/л для НА.

Таким образом, установлена одинаковая направленность динамики КА у матери и плода, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между функциональным состоянием их САС. Эта точка зрения подтверждена результатами проведенного нами корреляционного анализа, который позволил убедиться в наличии четкой корреляционной связи между содержанием КА в крови матери и

плода. Особенно выражена эта зависимость у больных с более тяжелыми формами диабета.

Содержание цАМФ в крови больных сахарным диабетом матерей и их плодов. В отличие от стероидных гормонов, проникающих в цитоплазму, а затем и в ядро клетки, действие гормонов нестероидной природы, к которым относятся инсулин и большинство контринсулярных гормонов, осуществляется через аденилциклазную систему. Так, инсулин, глюкагон, СТГ, АКТГ, адреналин и другие гормоны, фиксируясь на специфических для каждого гормона рецепторах мембраны, вызывают повышение активности мембранного фермента — аденилциклазы, в результате чего в цитоплазме клеток происходит превращение АТФ в цАМФ. В присутствии цАМФ происходит активация особого фермента — цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая переносит фосфорный остаток с АТФ на ферментные белки (протеинкиназы), превращая таким образом неактивную форму протеинкиназы в активную. В результате этого свойства различных протеинкиназ изменяются в том направлении, которое характерно для действия гормона. Таким образом, внутри клеток действует не сам гормон, а его «посредник» — цАМФ.

Являясь передатчиком в реализации гормонального воздействия, цАМФ способствует подавлению гликогеногенеза, активации гликогенолиза и липолиза, стимуляции в присутствии глюкозы биосинтеза и секреции инсулина, обусловливает эффект глюкагона, α- и β-рецепторов на секрецию инсулина, стимулирует освобождение гипофизарных гормонов, которые в свою очередь направляют синтез и освобождение кортикостероидов, половых и тиреоидных гормонов. Кроме того, цАМФ влияет на мембранную проницаемость, синтез белков, служит медиатором действия норадреналина, может проникать в ядро клеток и стимулировать продукцию РНК, которые обеспечивают синтез различных гормонов.

Различный выход глюкозы из печени под действием инсулина и глюкагона объясняется их противоположным влиянием на уровень цАМФ в клетках. Подавление под влиянием инсулина базального и стимулированного липолиза сопровождается уменьшением содержания цАМФ в клетках, в то время как липолитические гормоны (АКТГ, ТТГ, глюкагон адреналин) способствуют повышению уровня цАМФ. В связи с этим уровень цАМФ характеризует скорость процессов липолиза в организме.

По данным В. И. Мосина и соавт. (1980), содержание цАМФ у больных сахарным диабетом увеличено, причем уровень цАМФ не коррелирует с тяжестью заболевания, но зависит от степени компенсации диабета. Наличие связи между уровнем инсулина и концентрацией цАМФ установили Ю. А. Князев и соавт. (1980), при этом введение экспериментальным животным с легким диабетом экзогенного цАМФ вызывало, хотя и замедленное, но более выраженное, чем у здоровых животных, повышение уровня инсулина. В то же время при тяжелом течении диабета реакция со стороны инсулярной системы на введение цАМФ отсутствует, что свиде-

тельствует о повреждении β-клеток. В свою очередь содержание цАМФ увеличивается при высоком содержании адреналина, глюкагона, АКТГ и уменьшается под действием инсулина и α-адренергетиков.

По данным Göser и соавт. (1980), Bistoletti и соавт. (1983), наивысший подъем уровня цАМФ наблюдается на 9—12-й и 33—36-й неделе беременности, при доношенной беременности содержание цАМФ почти в 2 раза выше, чем вне беременности, а при переношенной начинает снижаться. Согласно наблюдениям этих авторов, при неосложненных родах через естественные родовые пути содержание цАМФ выше, чем при абдоминальном родоразрешении и при родовозбуждении простагландинами. В то же время Lahav и соавт. (1980) существенной зависимости концентрации цАМФ от метода родоразрешения не выявили.

В крови плода отмечены более высокий уровень цАМФ и более активная, чем у матери, его реакция на развитие родовой деятельности [Jen et al., 1977]. На этом основании было высказано предположение о том, что во время беременности и в родах синтез цАМФ осуществляется в плаценте и в организме плода. Это предположение подтвердили Bistoletti и соавт. (1983), которые установили, что при появлении осложнений в родах под влиянием адреналина в богатой гликогеном плаценте активируется синтез цАМФ, что приводит к усилению в ней процессов гликогенолиза и к увеличению энергетических резервов плода.

Согласно данным Fredholm и соавт. (1978), у больных сахарным диабетом базальный уровень цАМФ в конце беременности не отличается от такового у здоровых беременных, но реакция цАМФ на действие липолитических гормонов при сахарном диабете выражена более резко.

Проведенные нами исследования показали, что содержание цАМФ в крови рожениц, больных сахарным диабетом, было несколько ниже, чем у их плодов (соответственно 22,36±4,31 и 29,65±8,84 нг/мл). Тяжесть сахарного диабета не оказывала существенного влияния на уровень цАМФ в крови рожениц (21,42±6,23 нг/мл при ИЗД и 22,88±8,75 нг/мл при ИНЗД). В то же время у плодов от матерей с ИЗД более отчетливо прослеживается тенденция к снижению уровня цАМФ (27,22±8,84 нг/мл при ИЗД и 32,7±10,04 нг/мл при ИНЗД).

Для того чтобы выяснить влияние, которое оказывает гормональный статус рожениц и их плодов на показатели цАМФ, были определены отношения группы гормонов, стимулирующих синтез цАМФ (адреналин+глюкагон+АКТГ), к ингибитору синтеза цАМФ — инсулину. Эти отношения у рожениц составляли 11,49 при ИЗД и 16,0 при ИНЗД. Соответствующие показатели у их плодов были равны 5,64 и 8,98.

Таким образом, гормональные влияния, стимулирующие синтез цАМФ, преобладают при более легких формах заболевания, что, по-видимому, обусловливает у этих больных несколько большую скорость метаболических процессов.

Особенности липидного обмена. Состояние липидного обмена у больных сахарным диабетом тесно связано с гормонами поджелудочной железы и контринсулярными липолитическими гормонами гипофиза и надпочечников. От взаимоотношения между этими системами зависит равновесие многих биологических процессов, происходящих в живом организме.

Основным гормоном, оказывающим анаболическое действие на жировой обмен, является инсулин. Стимулируя поглощение жировой тканью глюкозы, инсулин тем самым способствует синтезу из продуктов углеводного обмена СЖК и триглицеридов (ТГ). Кроме того, он тормозит мобилизацию жира из жировых депо и обусловливает его отложение в подкожной жировой клетчатке. Синергичное с инсулином действие на метаболизм липидов оказывают и глюкокортикоиды, которые усиливают глюконеогенез из углеводов, способствуют образованию жира из белка, тормозят жиромобилизирующее действие липолитических гормонов.

В основе липолитического действия глюкагона, АКТГ и адреналина лежит их свойство посредством активации аденилциклазной системы и протеинкиназ способствовать переходу 3-протеинкиназы в активную форму. Кроме того, адреналин и глюкагон ингибируют синтез жирных кислот в печени, в то время как инсулин активирует его и подавляет протеинкиназу. Таким образом, баланс жирных кислот зависит от преобладающего влияния тех или иных гормонов на соответствующие ферменты.

Синтез и последующая мобилизация из депо жирных кислот играет большую роль в энергообеспечении организма, особенно в условиях нарушения утилизации глюкозы. В процессе окисления одной молекулы жирной кислоты образуется 130 молекул АТФ. Кроме того, вследствие быстрого метаболизма СЖК (период их полураспада равен 3 мин) мобилизация их энергетических резервов может произойти очень быстро. Однако выраженное и продолжительное увеличение в крови содержания СЖК способствует развитию гиперфункции и последующему истощению β-клеток поджелудочной железы.

Физиологически протекающей беременности свойственна выраженная гиперлипидемия, при этом имеется прямая корреляционная зависимость между содержанием липидов в крови и сроком беременности. По данным Skypten и соавт. (1980), максимальный рост липидных фракций отмечен во второй половине беременности, особенно в III триместре. К этому времени содержание общих липидов в крови беременных составляет свыше 1,0 г/л [Renkonnen O., 1966], что значительно превышает этот показатель вне беременности.

Согласно исследованиям Renkonnen (1966), к моменту родов содержание фосфолипидов достигает 96,9 ммоль/л, уровень свободного холестерина составляет 1,8—2,2 ммоль/л, эстерифицированного — 4,7—4,9 ммоль/л, общего холестерина — 6,9 ммоль/л. Таким образом, содержание фосфолипидов и холестерина у беременных по отношению к уровню соответствующих фракций у не-

беременных, принятому за 100%, равен 140 и 150, в то время как уровень триглицеридов повышается до 200%. Содержание СЖК начинает увеличиваться с 8-й недели беременности, а максимальное его увеличение отмечено в III триместре [Fairweather, 1965].

Причины повышения уровня СЖК во время беременности изучены недостаточно. Оно может быть обусловлено как нарушением толерантности организма беременных к глюкозе, так и снижением чувствительности к инсулину.

Наиболее выраженное изменение при беременности претерпевают ТГ, уровень которых увеличивается по сравнению с исходным в 2—3 раза [Enger, Gustafson, 1973]. Такое повышение в основном является результатом превращения в ТГ большей части усвоенной с пищей глюкозы. Это служит проявлением реакции адаптации беременных, направленной на восстановление энергетических резервов, необходимых для роста и развития плода.

Особенно велико значение липидов во время родов, когда повышенная мышечная и эмоциональная нагрузка роженицы приводит к большим затратам энергии. Другие источники, в частности углеводы, не могут полностью удовлетворить энергетические потребности роженицы. Этот недостаток восполняют липиды, в первую очередь СЖК.

Повышение в родах уровня СЖК (до 200—300% по сравнению с таковым вне беременности) обычно совпадает с началом родовой деятельности, что свидетельствует об активации липолитических процессов в условиях недостатка энергетических ресурсов. Наряду с повышением уровня СЖК у рожениц увеличивается содержание в крови ТГ. Увеличение уровня СЖК и ТГ необходимо для возмещения энергетических затрат в родах, в то время как повышение уровня холестерина и фосфолипидов обусловлено увеличением потребности в стероидных гормонах.

Липидный обмен играет большую роль в метаболической адаптации плода, в частности в поддержании его энергетического гомеостаза. Основываясь на результатах многих исследований, Renkonnen (1966) считает, что в крови плода концентрация общих липидов составляет около 300 мг%, при этом количество фосфолипидов достигает 1,1 г/л, общее количество холестерина составляет 1,8 ммоль/л, в том числе свободного 0,6 ммоль/л, эфиров холестерина 1,2 ммоль/л.

Качественный состав липидных фракций в сыворотке плода не отличается от такового у матери, но содержание общих липидов и их отдельных фракций у плода ниже. Исследуя липиды крови здоровых плодов, Ю. В. Тарадайко и В. А. Елымов (1970) установили, что содержание общих липидов в вене пуповины в $2^1/_2$ раза ниже, чем в крови матери. Содержание липидов в артерии пуповины значительно ниже, чем в вене, что можно объяснить повышенной утилизацией липидов плодом.

Содержание ТГ у плода резко снижено не только по сравнению с таковым у матери, но с уровнем других фракций липидов пуповинной крови. Содержание холестерина в вене пуповины достовер-

но выше, чем в артерии, и коррелирует с уровнем холестерина у матери. Выявлена зависимость между содержанием холестерина у матери, массой плода и плаценты. Полученные данные свидетельствуют о том, что плод обладает способностью депонировать поступающий к нему холестерин матери, что и обусловливает увеличение массы плода и плаценты.

В то же время в исследованиях Blum и соавт. (1980) выявлена зависимость липидограммы плода от наличия стрессовых ситуаций в родах (преждевременные или запоздалые роды и т. д.). В то время как содержание холестерина остается без изменений, уровень ТГ при стрессе значительно повышается. Высказано предположение, что увеличению содержания ТГ при стрессе способствует повышенный трансплацентарный переход СЖК от матери и активизация симпатико-адреналовой системы.

Ведущую роль в межуточном обмене и поддержании энергетического гомеостаза плода играют СЖК, уровень которых у плода значительно ниже, чем у матери. По вопросу о влиянии СЖК матери на их уровень у плода в литературе до настоящего времени существуют противоречивые сведения. В исследованиях Kokot и соавт. (1974) не было установлено корреляционной связи между уровнями СЖК матери и плода. В то же время Whaley и соавт. (1966) пришли к заключению, что повышенное содержание СЖК у матери приводит к увеличению концентрации липидов у плода. Авторы полагали, что в связи с увеличением уровня СЖК у матери возрастает их трансплацентарный переход к плоду, что и обусловливает у него повышенный синтез липидов. Механизм прохождения липидов через плаценту выяснен недостаточно. Полагают, что через плаценту молекулы липидов могут проникать не расщепляясь или после предварительного распада. Плацента, обладая высокой энзиматической способностью, способствует расщеплению таких фракций липидов, как триглицериды и фосфолипиды. Однако, по мнению Szabo и Szabo (1974), трансплацентарный переход липидов матери ограничен, поэтому к плоду поступают избирательно очень небольшие количества СЖК и для большей части липидов плацентарный барьер непроходим. Не исключена также возможность комбинированного образования фетальных липидов.

По мнению большинства авторов, в накоплении плодом богатых энергией веществ главное значение имеет самостоятельный синтез липидов, который и определяет их уровень в крови. Согласно исследованиям Hirsh и соавт. (1960), основная часть липидов плода синтезируется из глюкозы и ее метаболитов. Помимо этого, не исключена возможность синтеза липидов из ацетатов — простейших молекул, проходящих через плацентарный барьер и поступающих от матери к плоду. Таким образом, данные литературы, касающиеся метаболизма липидов у плода, противоречивы.

Известно, что при развитии сахарного диабета нарушения обмена липидов предшествуют изменениям обмена углеводов. В связи с этим исследование липидного обмена у больных сахарным диабетом матерей и их плодов имеет большое значение.

Характерные для сахарного диабета нарушения обмена липидов выражаются в уменьшении образования жира из углеводов, снижении в жировой ткани реосинтеза ТГ из жирных кислот, увеличении липолитического эффекта СТГ и АКТГ, которые в физиологических условиях подавляются инсулином. При этом увеличивается поступление из жировой ткани в кровь СЖК и уменьшается отложение в ней липидов. Часть циркулирующих в крови СЖК ресинтезируется в печени в ТГ, что способствует развитию жировой дистрофии печени, а при нарушении продукции липокаина в печени начинается интенсивное образование кетоновых тел и развивается гиперхолестеринемия.

Большинство исследователей считают, что у больных сахарным диабетом, так же как и у здоровых беременных, происходит повышение уровня липидных фракций по мере увеличения срока беременности. По данным S. Kryten и соавт. (1976), увеличение содержания холестерола и ТГ у беременных, больных сахарным диабетом, начинается с 10-й недели беременности, и к III триместру содержание холестерола увеличивается на 37%, а ТГ — на 185%. В то же время, согласно наблюдениям Pantelakis, в более поздние сроки беременности уровень липидов у женщин, больных сахарным диабетом, не отличается от такового у здоровых. Содержание СЖК и ТГ у беременных, больных сахарным диабетом, превышает соответствующие показатели у здоровых беременных.

Perssou и Lunell (1975) исследовали содержание глюкозы и СЖК в плазме крови беременных, больных сахарным диабетом, в последние 8—10 нед беременности. Оказалось, что концентрация СЖК в крови беременных, больных сахарным диабетом, была значительно выше, чем у здоровых, и в отличие от контрольной группы не наблюдалось нормальной обратной зависимости между уровнем глюкозы натощак и концентрацией неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК).

В исследованиях Т. В. Себко (1977) и С. В. Уголевой (1977) было обнаружено, что нарушения липидного спектра крови у беременных, больных сахарным диабетом, зависели от тяжести основного заболевания, присоединения характерных для сахарного диабета осложнений и состояния углеводного обмена.

Повышенная активность адренергического звена САС способствует повышению концентрации липидов в крови беременных, больных сахарным диабетом. После достижения компенсации заболевания уровень СЖК и фосфолипидов достоверно не отличался от соответствующих показателей у здоровых беременных, в то же время содержание ТГ и во время компенсации было выше такового в контроле.

По вопросу о содержании СЖК у рожениц, больных сахарным диабетом, единого мнения нет. Согласно данным одних авторов, уровень СЖК у больных сахарным диабетом незначительно выше, чем у здоровых рожениц, по мнению других — ниже. Эти противоречия в основном обусловлены небольшим количеством клинических наблюдений. Как показали исследования Т. В. Себко

(1977), у рожениц, страдающих сахарным диабетом, по сравнению со здоровыми в крови отмечается увеличение всех липидных фракций, особенно СЖК. Полученные данные свидетельствуют о том, что липиды активно участвуют в формировании ответной реакции организма на родовой стресс.

При изучении особенностей липидного обмена у плодов и новорожденных от больных сахарным диабетом матерей выявлены значительные его нарушения. Mortimer (1964) отмечает, что средние показатели содержания фосфолипидов, свободного холестерина и его эфиров у детей от матерей, больных сахарным диабетом, выше, чем у детей здоровых женщин. Это, по мнению автора, объясняется переходом СЖК от матери. Уровень СЖК у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, несколько выше, чем у плодов здоровых рожениц, при этом наиболее высокое содержание СЖК обнаружено у плодов, матери которых получали инсулинотерапию. Низкий уровень СЖК обнаружен у плодов от матерей с потенциальным диабетом. По-видимому, внутриутробно развивающаяся у этих детей гиперплазия поджелудочной железы способствует повышению инсулиновой активности крови и активации процессов липогенеза.

Таким образом, исследования липидного спектра крови представляют большой теоретический и практический интерес, однако в основном они посвящены изучению отдельных фракций липидов. Нередко эти исследования основаны на небольшом числе клинических наблюдений, и поэтому их результаты не вполне достоверны. Полученные нами данные об особенностях липидного обмена у больных сахарным диабетом представлены в табл. 1.

Таблица 1

Липидный спектр крови у здоровых и больных сахарным диабетом беременных

Группа обследованных	Липиды				
	фосфолипиды, ммоль/л	свободный холестерин, ммоль/л	СЖК, г/л	ТГ, ммоль/л	эфиры холестерина, ммоль/л
Здоровые беременные	80,7±5,2	2,17±0,14	0,57±0,03	2,0±0,11	5,86±0,3
Беременные, больные сахарным диабетом	83,2±2,9	2,4±0,08	0,64±0,03	2,5±0,09	6,7±2,36
Достоверность различий между группами	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05

Как видно из табл. 1, состояние липидного обмена у беременных, больных сахарным диабетом, характеризуется умеренным повышением уровня всех липидов, особенно ТГ. Наиболее выраженное увеличение содержания ТГ можно рассматривать не только как результат липосинтетических процессов (повышенный

синтез и ресинтез ТГ из жирных кислот), но и как проявление инсулиновой недостаточности (гидролиз ТГ в составе хиломикронов и β-липопротеидов при активации липопротеинлипазы и последующее замедленное поступление их в жировую ткань из-за нарушения пиноцитоза).

В то же время повышение при сахарном диабете содержания в крови всех липидных фракций, особенно холестерина, материалом для синтеза которого служит избыток ацетатов, образующихся при окислении жирных кислот, равно как и умеренное повышение уровня СЖК, свидетельствует об активации липолитических процессов при этом заболевании.

Таким образом, характерный для беременных, больных сахарным диабетом, обмен липидов отражает неустойчивое равновесие процессов липосинтеза и липолиза, которое легко может быть сдвинуто в сторону липолиза. Умеренное повышение уровня всех липидных фракций свидетельствует о недостаточной компенсации липидного обмена, хотя применением адекватного лечения удается несколько затормозить процессы липолиза, истощающие энергетические фонды организма.

Влияние тяжести диабета на состояние липидного спектра крови обследованных беременных проявилось в достоверном увеличении содержания всех липидных фракций у больных с более тяжелым течением заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Липидный спектр крови беременных при различной тяжести сахарного диабета

Обследуемая группа	Липиды				
	фосфолипиды, ммоль/л	свободный холестерин, ммоль/л	СЖК, г/л	ТГ, ммоль/л	эфир холестерина, ммоль/л
Беременные:					
ИЗД	86,8±4,97	2,5±0,15	0,72±0,06	2,7±0,14	7,43±0,03
ИНЗД	81,6±9,04	1,87±0,23	0,45±0,04	1,74±0,09	5,4±0,58
Достоверность различий между группами (P)	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Как следует из табл. 2, если уровень липидных фракций у беременных с ИНЗД принять за 100%, то соответствующие показатели у больных с ИЗД составят: для свободного холестерина 134%, СЖК 161%, ТГ 152% и эфиров холестерина 139%. Это свидетельствует о значительном преобладании процессов липолиза.

При определении в обеих группах обследованных соотношения гормонов, регулирующих липидный обмен, установлено, что величина коэффициента С-пептид/СТГ+АКТГ+адреналин, характе-

ризующего преобладание секреторной активности гормонов с липосинтетическим или липолитическим эффектом действия, у беременных с ИЗД была в 2 раза ниже, несмотря на то что уровень липолитических гормонов гипофиза и надпочечников в этой группе также был ниже (СТГ 2,86±0,62 нг/мл, АКТГ 89,19±21,12 нг/мл и адреналина 2,39±0,57 нг/мл), чем соответствующие показатели у беременных с более легким течением заболевания (соответственно 8,1±2,50, 142,67±31,54 и 3,66±0,92 нг/мл). Это обусловлено значительным уменьшением при более тяжелом течении диабета истинной секреции инсулина, о чем свидетельствует достоверное снижение у этих больных уровня С-пептида (31% по отношению к 100% при ИНЗД).

Таким образом, согласно полученным нами данным, причиной выявленных у беременных с ИЗД значительных нарушений липидного обмена является выраженная инсулиновая недостаточность, которая не была полностью устранена, несмотря на то что соответствующими лечебными мероприятиями удалось снизить у беременных уровень гликемии до субнормальных цифр.

Вызванный относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью дефицит инсулина ограничивает поступление в жировую ткань глюкозы и окисление ее по пентозному циклу, тормозит образование жира из глюкозы и ресинтез ТГ из высших жирных кислот, задерживает их поступление из крови в жировую ткань путем пиноцитоза, усиливает их расщепление в жировой ткани (липолиз), что приводит к увеличению поступления в кровь СЖК.

При нарушении утилизации глюкозы повышение уровня СЖК в крови является биологически важным для организма компенсаторным процессом, так как позволяет возместить дефицит энергии, возникающий при недостаточной утилизации глюкозы. Однако, поскольку СЖК являются негормональными антагонистами инсулина, продолжительное и выраженное повышение их уровня в крови оказывает неблагоприятное влияние на течение диабета, что ухудшает прогноз беременности для матери и плода. Это вызывает необходимость произвести быстрее полноценную компенсацию у беременных не только углеводного, но и липидного обмена.

Выявленное у обследованных беременных повышение уровня ТГ может быть вызвано затрудненным их переходом в жировую ткань в результате нарушения пиноцитоза, а также замедленным выведением ТГ из крови в результате снижения активности фермента липопротеинлипазы, который гидролизует ТГ. Известно, что переход липопротеинлипазы из неактивной в активную форму происходит при участии аденилциклазной системы, активируемой в основном адреналином, уровень которого у обследованных нами беременных оказался сниженным. Это в свою очередь способствует снижению уровня цАМФ, который является регулятором скорости липолитических процессов в организме. Таким образом, можно сделать вывод о снижении динамики процессов липосинтеза—липолиза, особенно при тяжелых формах диабета.

При сравнительном анализе показателей липидного спектра крови здоровых и больных сахарным диабетом рожениц, у которых роды произошли без осложнений через естественные родовые пути, было установлено, что при сахарном диабете уровень липидных фракций несколько превышает таковой в контроле: 111% свободного холестерина, 123,4% ТГ, 115,2% эфиров холестерина и 102,6% СЖК (табл. 3).

Таблица 3

Липидный спектр крови здоровых и больных сахарным диабетом рожениц

Обследуемая группа	Липиды				
	фосфолипиды ммоль/л	свободный холестерин, ммоль/л	СЖК, г/л	ТГ ммоль/л	эфиры холестерина, ммоль/л
Здоровые роженицы	94,9±6,8	2,4±0,09	0,78±0,04	2,2±0,1	6,01±0,21
Роженицы, больные сахарным диабетом	96,1±4,1	2,6±0,1	0,8±0,03	2,7±0,09	6,9±0,2
Достоверность различий между группами (Р)	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01

Существовавшие при беременности различия в содержании СЖК в контрольной и основной группе практически нивелировались во время родов, что, с нашей точки зрения, обусловлено различной степенью реакции липидных фракций здоровых и больных сахарным диабетом женщин на родовой стресс.

Как показали проведенные исследования, по отношению к принятым за 100% соответствующим показателям при беременности уровень свободного холестерина как в контрольной, так и в основной группе составлял в родах 111%, содержание ТГ в обеих группах было равно 110%, а эфиров холестерина — соответственно 102 и 104%. В то же время концентрация СЖК достигала 137% у здоровых рожениц и 125% у рожениц, больных сахарным диабетом.

Таким образом, как у здоровых, так и у больных сахарным диабетом рожениц наиболее выраженными были изменения уровня СЖК, что свидетельствует о преобладании во время родов процессов липолиза. Однако на фоне усиления липолиза этот процесс при сахарном диабете был менее выражен, чем в контроле. Это, по-видимому, было связано с менее выраженной, чем у здоровых беременных, активацией липолитических гормонов в ответ на родовой стресс.

Так, у рожениц, больных сахарным диабетом, наряду с умеренным повышением во время родов (по сравнению с данными при беременности) секреции ИРИ (142,7% при сахарном диабете, 128,5% в контроле) выявлена заметно менее выраженная, чем у

здоровых женщин, активация АКТГ (103,7% при сахарном диабете, 159% в контроле) и снижение секреции адреналина (73,4% при сахарном диабете, 194% в контроле).

Отсутствие при сахарном диабете достаточно сбалансированной гормональной реакции в ответ на родовой стресс в первую очередь отражается на уровне СЖК. Выявленное в основной группе и обусловленное неадекватным гормональным влиянием менее выраженное, чем в контроле, повышение уровня СЖК создает у рожениц, больных сахарным диабетом, реальную угрозу нарастания энергетического дефицита при возникновении стрессовых ситуаций. Это усугубляет декомпенсацию диабета (нарушение утилизации глюкозы, развитие кетоацидоза, возникновение гипогликемического состояния), приводит к ослаблению родовой деятельности и ухудшает состояние плода. В связи с этим понятна необходимость максимально бережного ведения родов у таких больных, строжайшего наблюдения за обменными процессами и регулярной их коррекции, а при выявлении осложнений — расширение показаний к абдоминальному родоразрешению.

При анализе показателей липидного спектра пуповинной крови плодов от матерей, больных сахарным диабетом, выявлены наиболее выраженные изменения уровня ТГ, в то время как содержание остальных липидных фракций практически не изменилось (табл. 4).

Еще более выраженное повышение уровня фракции триглицеридов можно было наблюдать у плодов от матерей с тяжелым течением заболевания. Так, по сравнению с принятыми за 100% пока-

Таблица 4

Липидный спектр крови у плодов от здоровых и больных сахарным диабетом матерей

Группы обследованных	Липиды					
	фосфолипиды, ммоль/л	свободный холестерин, ммоль/л	СЖК, г/л	ТГ, ммоль/л	эфиры холестерина, ммоль/л	общие липиды, г/л
Плоды здоровых матерей	32,4±1,5	1,3±0,04	0,2±0,01	0,46± ±0,03	3,5±0,12	3,46±0,16
Плоды матерей, больных сахарным диабетом	33,8±2,2	1,33± ±0,06	0,20±0,02 21,7±2,0	0,6±0,05	3,7±0,12	3,79±0,15 379,1±15,1
Достоверность различий между группами (Р)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

зателями липидограмм плодов от матерей с ИНЗД содержание отдельных фракций у плодов, матери которых больны ИЗД, было следующим: 108% свободного холестерина, 104% СЖК, 146% ТГ и 132 % эфиров холестерина.

Таким образом, характерным для метаболизма липидов у плодов, матери которых страдают сахарным диабетом, следует считать повышение концентрации ТГ при почти неизмененном по сравнению со здоровыми плодами уровнем СЖК. Полученные нами данные совпадают с результатами наблюдений Oakley и соавт. (1972), которые для объяснения выявленной гипертриглицеридемии высказали предположение о возможном переходе СЖК от матери к плоду, в результате чего плод получает достаточно материала для активации липогенеза в жировой ткани.

Наличие прямой корреляционной связи между содержанием СЖК в крови рожениц, больных сахарным диабетом, и их плодов подтверждает возможность трансплацентарного перехода СЖК к плоду, однако на основании полученных данных можно сделать вывод о доминирующем влиянии на состояние липидного обмена плода соотношения инсулярного и контринсулярных гормонов.

При сравнительном анализе гормонального статуса плодов от матерей, больных ИНЗД и ИЗД, у последних выявлено резко выраженное увеличение секреции С-пептида (342% при НЗД и 100% при ИНЗД) на фоне небольшого снижения уровня контринсулярных гормонов гипофиза (СТГ до 73% и АКТГ 90,5%, глюкокортикоидов до 92%) и заметного повышения уровня адреналина (на 157%). Содержание глюкагона в обеих группах было практически одинаковым (соответственно 104 и 100%), при этом коэффициент С-пептид/глюкагон+АКТГ+СТГ+А у плодов от матерей с ИЗД был в 3 раза выше, чем в пуповинной крови плодов, матери которых не нуждались в постоянном проведении инсулинотерапии.

Таким образом, установлено значительное преобладание у плодов, матери которых страдают сахарным диабетом, особенно тяжелыми формами заболевания, липосинтетического влияния инсулина. В связи с этим можно сделать предположение, что независимо от перехода СЖК через трансплацентарный барьер основным фактором в происхождении гипертриглицеридемии плода является усиление процессов липосинтеза, обусловленное преобладающим влиянием на метаболизм липидов секреции инсулина. О превалировании липосинтеза над липолитическими процессами свидетельствует сравнительно невысокий уровень СЖК (104%), который является показателем равновесия в организме процессов липосинтеза и липолиза.

Особенности аминокислотного и белкового состава крови у больных сахарным диабетом рожениц и их плодов. Чрезвычайно важное значение для жизнедеятельности организма и плода имеют белки и аминокислоты. Они составляют структурную основу всех тканевых элементов, служат источником образования ряда биологически активных веществ, медиаторов, гормонов, ферментов, участвуют в транспорте электролитов, углеводных и липоидных ком-

плексов и т. д. В связи с этим проведено большое количество исследований этих видов обмена у матери, плода и новорожденного при нормально протекающей и осложненной беременности.

Большое внимание состоянию белкового и аминокислотного метаболизма было также уделено при изучении проблемы сахарного диабета [Боднар П. Н., 1971; Бородулина О. В. и др., 1974; Алиев Т. А., Саруханов Ш. А., 1977; Borgmann, 1970, и др.]. Однако в литературе до настоящего времени опубликованы лишь единичные работы, посвященные изучению белково-аминокислотного метаболизма матери и плода при сахарном диабете. Изучение же состояния этих видов обмена, особенно участие их в гормонально-метаболических взаимоотношениях между больной сахарным диабетом матерью и ее плодом, представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Проведенный нами сравнительный анализ аминокислотного состава крови у здоровых и больных неосложненным инсулинзависимым сахарным диабетом рожениц с одинаковой акушерской ситуацией (неосложненные роды через естественные родовые пути при сроке 37—40 нед, которые закончились рождением детей с массой тела 3—3,9 кг без признаков асфиксии) позволил установить у последних небольшое повышение уровня свободных аминокислот (табл. 5).

Так, суммарная концентрация свободных аминокислот в крови рожениц, больных сахарным диабетом, была равна 2,258 ммоль/мл, что составило 113% по отношению к 1,997 мкмоль/мл в контрольной группе.

Известно, что уровень свободных аминокислот в плазме крови в значительной степени зависит от интенсивности их утилизации клетками организма, которая в свою очередь определяется функциональной активностью гормональных систем с анаболическим и катаболическим действием. Инсулин облегчает переход аминокислот через клеточные мембраны внутрь клеток и таким образом повышает синтез белка. Гормон роста, усиливая окисление и мобилизацию жира, способствует освобождению энергии, необходимой для этого синтеза. В то же время под влиянием глюкокортикоидов и тироксина усиливается распад белка и замедляется синтез.

Таким образом, чем более выражена при сахарном диабете абсолютная или относительная недостаточность инсулина, сопровождающаяся компенсаторным повышением уровня глюкокортикоидов, тем в большей степени снижается уровень энергетического обмена и нарушается функциональная способность ферментов, необходимых для синтеза белка, снижается белковообразовательная функция печени и повышается образование углеводов из аминокислот и жиров. В результате процессы катаболизма белков начинают преобладать над их синтезом. Это приводит к повышению в крови уровня свободных аминокислот.

Можно предположить, что проводившаяся большинству обследованных нами рожениц адекватная инсулинотерапия позволила

Таблица 5

Содержание свободных аминокислот в крови рожениц, больных сахарным диабетом, и их плодов

Аминокислота	Содержание аминокислот, мкмоль/мл			
	в контрольной группе		у больных сахарным диабетом	
	мать	плод	мать	плод
Лизин	—	—	0,25±0,041	0,438±0,064
Гистидин	—	—	0,07±0,009	0,118±0,029
Аргинин	—	—	0,096±0,017	0,054±0,007
Аспарагиновая кислота	0,107±0,019	0,185±0,04	0,09±0,007	0,098±0,01
Треонин	0,379±0,043	0,377±0,07	0,28±0,028	3,288±0,023
Аргинин	0,181±0,029	0,28±0,065	0,208±0,024	0,167±0,031
Глутаминовая кислота	0,109±0,046	0,301±0,09	0,28±0,046	0,297±0,044
Пролин	0,145±0,02	0,246±0,04	0,148±0,013	0,108±0,018
Глицин	0,243±0,057	0,368±0,086	0,223±0,021	0,338±0,042
Аланин	0,379±0,062	0,381±0,05	0,334±0,029	0,429±0,077
Цистин	0,02±0,004	0,025±±0,0013	0,04±0,014	0,047±0,01
Валин	0,161±0,022	0,171±0,02	0,133±0,014	0,153±0,01
Метионин	0,026±0,004	0,035±0,005	0,034±±0,0046	0,059±0,013
Изолейцин	0,049±0,008	0,05±0,004	0,042±±0,0038	0,047±0,009
Лейцин	0,096±±0,0097	0,091±0,009	0,01±0,011	0,16±0,07
Тирозин	0,045±0,007	0,062±0,006	0,04±0,004	0,044±0,008
Фенилаланин	0,057±0,009	0,07±0,007	0,11±0,034	0,055±0,007

предотвратить резкое нарушение утилизации аминокислот. Об этом, помимо выявленных незначительных различий в суммарном содержании всех исследуемых аминокислот, свидетельствуют также практически одинаковая в обеих группах концентрация гликогенных аминокислот и нерезко выраженное снижение в исследуемой группе уровня аланина, который при недостаточной утилизации аминокислот и глюкозы используется в первую очередь для глюконеогенеза [Hall et al., 1977]. В то же время у рожениц с декомпенсированным во время беременности течением заболевания суммарное содержание в крови свободных аминокислот было заметно выше (132%), а уровень аланина — ниже (0,329 мкмоль/мл).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что у рожениц с неосложненным диабетом отмечается небольшое угнетение утилизации тканями свободных аминокислот, которое увеличивается при декомпенсированном течении заболевания. Таким образом, декомпенсация диабета при беременности приводит не только к нарушениям метаболизма углеводов и жиров, но также к заметным сдвигам в обмене аминокислот.

Наблюдения других авторов подтвердили полученные нами данные о значительно более высоком содержании аминокислот в кро-

ви плодов здоровых матерей, что отражает повышенную потребность плодов в этих веществах как пластическом материале. Так, соотношение суммарных концентраций аминокислот в крови плодов и их матерей составило в контрольной группе 1,32, а при сахарном диабете 1,02. При этом у плодов контрольной группы содержание большинства свободных аминокислот было выше, чем у матерей. Исключение составили треонин, аланин, лейцин и изолейцин, уровень которых практически не отличался от содержания этих аминокислот у рожениц.

При сахарном диабете в пуповинной крови плодов наряду с достоверным по сравнению с матерью повышением концентрации лизина, гистидина, глицина, валина и тенденцией к повышению содержания глутаминовой кислоты, аланина, метионина и лейцина отмечено также статистически достоверное снижение концентрации аргинина, аспарагиновой кислоты, пролина и фенилаланина. Эти данные расходятся с результатами наблюдений Cockburn и соавт. (1971), которые, исследуя аминокислотный спектр крови у рожениц, больных сахарным диабетом, и их плодов, обнаружили, что у последних содержание всех аминокислот, за исключением цитруллина, было выше, чем у матери. В то же время, согласно наблюдениям Ruthenberg и соавт. (1982), содержание свободных аминокислот в пуповинной крови плодов при сахарном диабете матери снижено.

В пуповинной крови обследованных нами плодов суммарная концентрация свободных аминокислот составила 87% по отношению к принятым за 100% показателям у плодов здоровых матерей. Сравнительный анализ отдельных аминокислот позволил установить наличие у обследованных плодов нерезко выраженного по сравнению с контролем уменьшения содержания треонина, серина, тирозина, валина и фенилаланина и значительное статистически достоверное снижение уровня аспарагиновой кислоты и пролина.

На этом фоне отмечалось значительное повышение уровня цистина и небольшое увеличение концентрации аланина, метионина и лейцина. Концентрация глутаминовой кислоты, глицина и изолейцина в обеих группах была практически одинаковой. Таким образом, в пуповинной крови плодов от больных сахарным диабетом матерей было уменьшено по сравнению с контролем содержание 7 и увеличено 4 из 14 исследованных аминокислот.

В то же время, по данным Horska и соавт. (1980), в крови новорожденных, матери которых страдали сахарным диабетом, было отмечено значительное повышение концентрации лизина, гистидина, цистиновой кислоты, таурина, серина, глутаминовой кислоты, глицина, аланина и фенилаланина.

Обращает на себя внимание также то обстоятельство, что при сахарном диабете как у матери, так и у плода происходит заметное изменение концентрации монодикарбоновых (глутаминовой и особенно аспарагиновой) кислот, которые играют значительную роль в важнейшей реакции аминокислотного обмена — реакции

переаминирования. Вследствие этого глутаминовая и аспарагиновая кислоты связаны с циклом Кребса и одновременно являются источниками для синтеза белков, пуриновых и пиримидиновых оснований, обеспечивая тем самым прямую связь между белковым и углеводным обменом. Исходя из этого, можно предположить, что выявленные у матерей, больных сахарным диабетом, и их плодов сдвиги в системе дикарбоновых кислот являются проявлением не только возможного дисбаланса белка, но и недостаточно адекватной компенсации углеводного обмена.

Поскольку содержание в пуповинной крови свободных аминокислот зависит от величины их поступления к плоду и степени их утилизации клетками плода, отмеченное нами у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, умеренное снижение уровня свободных аминокислот может быть вызвано любым из указанных выше факторов или их взаимодействием.

Если исходить из современных представлений о том, что в III триместре беременности количество и состав околоплодных вод в значительной степени определяется количеством и составом мочи плода, то на основании определения состояния аминокислотного состава вод можно получить представление об экскреции неутилизированных плодом аминокислот, а следовательно, и о степени их усвоения. Согласно полученным нами данным, суммарная концентрация исследуемых аминокислот в амниотической жидкости при сахарном диабете матери составляла 81% по сравнению со 100% в контроле, а отношение содержания свободных аминокислот в околоплодных водах к уровню их в крови плодов было равно соответственно 0,48 и 0,51 (табл. 6).

Следовательно, при сахарном диабете матери содержание неиспользованных плодом и экскретируемых с мочой аминокислот было несколько ниже, чем у плодов контрольной группы. При этом в амниотической жидкости больных сахарным диабетом концентрация 11 из 17 (в контрольной группе 7 из 14) аминокислот была достоверно ниже, чем в крови плода. Наиболее низкая степень экскреции, а следовательно, самая высокая утилизация были характерны при сахарном диабете для глутаминовой кислоты, метионина и лейцина. Таким образом, у плодов от больных сахарным диабетом матерей имеется достаточно активная, хотя и незначительно повышенная по сравнению с контролем, утилизация аминокислот.

Известно, что коэффициент околоплодные воды/кровь плода позволяет по количеству неиспользованных плодом и экскретируемых с мочой в амниотическую жидкость исследуемых веществ оценить степень их утилизации плодом. Коэффициент кровь плода/кровь матери является выражением двух процессов: поступления этих веществ от матери к плоду и их утилизации в организме плода. В связи с этим при сопоставлении этих коэффициентов можно получить представление о соотношении между активностью трансплацентарного перехода исследуемых веществ от матери к плоду и величиной их последующей утилизации.

Таблица 6

Содержание аминокислот в околоплодных водах рожениц, больных сахарным диабетом

Аминокислота	Содержание аминокислот, мкмоль/мл	
	в контрольной группе	у больных сахарным диабетом
Лизин	0,141±0,04	0,20±0,037
Гистидин	0,036±0,01	0,043±0,008
Аргинин	0,023±0,009	следы
Аспарагиновая кислота	0,03±0,006	0,045±0,008
Треонин	0,178±0,02	0,205±0,026
Аргинин	0,085±0,01	0,107±0,028
Глутаминовая кислота	0,088±0,018	0,159±0,043
Пролин	0,137±0,013	0,117±0,023
Глицин	0,17±0,025	0,183±0,024
Аланин	0,18±0,035	0,233±0,038
Цистин	0,03±0,006	0,024±0,003
Валин	0,063±0,008	0,08±0,012
Метионин	0,015±0,003	0,025±0,012
Изолейцин	0,025±0,006	0,027±0,007
Лейцин	0,04±0,006	0,063±0,014
Тирозин	0,034±0,008	0,031±0,005
Фенилаланин	0,036±0,07	0,033±0,009

Проведенный нами анализ позволил установить, что различие показателей коэффициента кровь плода/кровь матери по аминокислотам (1,32 в контрольной группе и 1,02 в основной) более выражено, чем различие показателей коэффициента околоплодные воды/кровь плода (0,51 и 0,48 соответственно). Это позволяет сделать вывод о том, что снижение уровня свободных аминокислот в пуповинной крови плодов от больных сахарным диабетом матерей обусловлено не только достаточно активной их утилизацией в организме плода, но и менее активным (несмотря на повышенное содержание в крови больной матери свободных аминокислот) поступлением их от матери к плоду.

Учитывая данные литературы о наличии при сахарном диабете множественных патологических изменений плаценты, можно предположить, что одним из факторов, способствующих изменению аминокислотного спектра крови плодов от больных сахарным диабетом матерей, являются изменения транспортной функции плаценты.

По вопросу о состоянии белкового состава крови при сахарном диабете среди исследователей до настоящего времени существуют значительные разногласия. С. Г. Генес (1953), И. Л. Малева (1961) и др. пришли к заключению, что наиболее характерной особенностью обмена белка при этом заболевании является выраженная гипо- и диспротеинемия. По мнению В. Г. Баранова

Таблица 7

Протеинограмма больных сахарным диабетом рожениц и их плодов

Группа обследованных	Мать						
	общий белок, г/л	белковые фракции, %					
		альбумин	общий глобулин	фракция глобулина			
				α_1	α_2	β	γ
Здоровые беременные	83,6±2,5	48,6±1,2	51,4±1,2	7,8±0,33	11,6±0,66	15,4±0,66	16,6±0,38
Больные сахарным диабетом	80,8±2,0	48,9±1,54	51,05±1,54	7,2±0,38	13,7±0,59	14,18±0,53	16,0±0,75

Группа обследованных	Плод						
	общий белок, г/л	белковые фракции, %					
		альбумин	общий глобулин	фракция глобулина			
				α_1	α_2	β	γ
Здоровые беременные	66,1±9,9	60,1±1,11	39,9±1,11	5,6±0,07	8,8±0,32	8,9±0,36	16,6±0,53
Больные сахарным диабетом	52,4±2,9	62,37±1,16	37,63±1,11	5,88±0,34	8,25±0,32	10,31±0,7	13,9±0,61

(1977), при неосложненном течении заболевания характер протеинограммы у больных остается без изменений.

Проведенные нами исследования белкового состава крови у здоровых и больных сахарным диабетом рожениц позволили выявить при этом заболевании слабо выраженную тенденцию к снижению уровня общего белка крови при нормальном содержании альбуминов и глобулинов (табл. 7). Полученные нами данные подтверждают наблюдения В. Г. Баранова (1977), что, по-видимому, является результатом применения адекватной инсулинотерапии.

Как видно из табл. 7, для белкового состава крови плодов при неосложненном ИЗД матери характерно более низкое, чем у плодов здоровых матерей, содержание общего белка (79% при сахарном диабете и 100% в контроле) на фоне практически одинакового уровня альбуминов (соответственно 104 и 100%) и незначительного снижения глобулинов (94%). Со стороны глобулиновых фракций отмечалось заметное по сравнению с контролем повышение уровня β-глобулинов (116%) и снижение γ-глобулинов (79%), в то время как уровень α-фракций оставался без изменений.

Выявленное у плодов основной группы по сравнению с контрольной снижение уровня общего белка крови, увеличение содержания β- и снижение уровня γ-глобулинов согласуется с данными Davidson (1971), работа которого до настоящего времени является практически единственным исследованием, обстоятельно освещающим особенности белкового состава крови плодов при сахарном диабете матери. Однако, по мнению Davidson (1971), плодам от больных матерей свойственно снижение всех белковых фракций, за исключением β-глобулина, в то же время в наших исследованиях мы не выявили выраженной диспротеинемии. Действительно, согласно нашим наблюдениям, состояние белкового обмена у плодов от больных сахарным диабетом матерей характеризуется не столько качественными, сколько количественными изменениями.

Выявленные нами умеренные сдвиги аминокислотно-белкового состава крови рожениц, больных сахарным диабетом, тесно связаны с состоянием их гормонального статуса, для которого характерны наличие нерезко сниженной секреторной активности инсулярного аппарата и выраженная тенденция к компенсаторному повышению уровня кортизола.

Подавление при инсулиновой недостаточности анаболического эффекта действия инсулина в сочетании с катаболическим эффектом глюкокортикоидов способствует нарушению у рожениц, больных сахарным диабетом, утилизации свободных аминокислот и уменьшению синтеза белка. Планомерное проведение инсулинотерапии препятствовало дальнейшему развитию этого процесса, однако полной компенсации белкового обмена у них достигнуто не было.

Согласно нашим представлениям, свойственные плодам матерей, больных сахарным диабетом, особенности белкового состава

крови обусловлены влиянием совокупности факторов с разнонаправленным действием. К ним относятся повышенная активность инсулярного аппарата плода и компенсаторное увеличение содержания глюкокортикоидов в сочетании с более выраженными, чем у матери, проявлениями хронической гипоксии (нарушение энергетического обеспечения синтеза белка) и некомпенсированного ацидоза (активация тканевых катепсинов), а также снижение интенсивности трансплацентарного перехода аминокислот от матери и функциональная незрелость их ферментативных систем. От функционального равновесия этих факторов во многом зависит преобладание в исследуемой группе плодов стимуляции анаболической или катаболической фазы белкового синтеза.

Особенности гормональных и метаболических взаимоотношений в системе мать—плод при осложненном течении сахарного диабета

Особенности гормональных и метаболических изменений у плодов, родившихся в асфиксии. Для изучения влияния, которое оказывает гипоксия на гормональные и метаболические показатели плодов, матери которых страдают сахарным диабетом, был проведен сравнительный анализ соответствующих показателей у 30 плодов, состояние которых при рождении было расценено как удовлетворительное, и у 30 плодов, родившихся с явлениями асфиксии, у 20 из них была легкая степень асфиксии и у 10 — тяжелая. Полученные результаты представлены в табл. 8.

Из данных табл. 8 следует, что для плодов, родившихся с явлениями легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 5—6 баллов), было характерно несколько более высокое содержание ИРИ (114% при асфиксии и 100% при удовлетворительном состоянии новорожденного), которое тем не менее не отражало истинной секреторной активности β-клеток поджелудочной железы плода, так как уровень С-пептида в этой группе был снижен (63%).

Вопрос о влиянии гипоксии на островковый аппарат поджелудочной железы плода до настоящего времени изучен недостаточно. В эксперименте [Baum et al., 1980] установлено, что наличие острой гипоксии плода приводит к незначительному повышению уровня инсулина, а при хронической гипоксии базальный уровень инсулина не меняется, хотя подавляется его реакция на гипергликемию. В противоположность этому А. К. Устинович и соавт. (1981) сообщили о снижении уровня инсулина при легкой асфиксии новорожденных, которое они связывали с гипоксическим влиянием на островковый аппарат. Согласно нашим данным, ослабление анаболического действия инсулина в этой ситуации можно рассматривать как проявление механизма адаптации, направленного на мобилизацию энергетических ресурсов организма, потребность в которой возникает в связи с энергетически неэкономным усилением процессов анаэробного гликолиза.

В то же время секреторная активность гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у плодов этой группы характеризовалась незначительным повышением уровня СТГ (до 110%) и кортизола (до 106,5%), а также несколько более выраженным увеличением относительной активности адренергического звена САС (коэффициент А/НА при наличии легкой асфиксии составлял 2,93, а у плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии, он был равен 1,59).

Благодаря своей высокой лабильности САС является основной адаптационной системой, обеспечивающей постоянство внутренней среды организма в условиях стресса. Острое нарушение циркуляции крови в сосудах пуповины и маточно-плацентарного круга кровообращения, обусловленное гипоксией, сопровождается рефлекторной стимуляцией баро- и хеморецепторов, что вызывает активацию САС с повышением секреции КА. Этот процесс носит компенсаторный характер и направлен на улучшение кровоснабжения жизненно важных органов плода.

В этих условиях наиболее значительную роль играет «гормон стресса» — адреналин, поэтому при асфиксии плода преобладание относительной активности гормонального

Таблица 8

Содержание гормонов в крови матерей, больных сахарным диабетом, и их новорожденных в зависимости от состояния ребенка при рождении

Группа обследованных	ИРИ, мк ЕД/л	С-пептид, нг/мл	СТГ, нг/мл	Кортизол, нг/мл	А, мкг/л	НА, мкг/л
Матери с сахарным диабетом, родившие детей:						
без асфиксии	45,73±7,58	4,7±1,08	3,43±1,0	418,9±35,01	3,02±0,77	1,59±0,24
в легкой асфиксии	60,92±19,57	1,85±0,74	5,44±1,49	538,7±72,5	5,78±1,55	1,79±0,53
в тяжелой асфиксии	25,89±9,0	—	4,26±0,9	428,5±72,0	—	—
Плоды от матерей, больных сахарным диабетом, родившиеся:						
без асфиксии	52,09±6,61	4,99±1,4	10,28±1,0	249,0±18,07	6,39±1,55	3,76±0,99
в легкой асфиксии	59,29±13,7	3,14±1,01	11,31±1,48	289,6±56,4	8,57±1,72	2,92±0,67
в тяжелой асфиксии	23,72±7,6	—	7,58±1,62	280±28,8	2,77±0,71	4,05±1,68

или медиаторного звена САС имеет важное значение. О значительном повышении уровня КА в пуповинной крови плодов, рожденных в состоянии легкой асфиксии от здоровых матерей, сообщали многие исследователи [Грищенко В. И. и др., 1970; Быкова Г. Ф., 1973; Lagerkrantz et al., 1980, и др.]. На основании полученных нами данных степень компенсаторного повышения уровня КА, так же как и других гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы, у плодов, матери которых страдают сахарным диабетом, при легкой гипоксии относительно невелика. По нашему мнению, это можно рассматривать как проявление недостаточности адаптационных механизмов у этих детей.

Как и можно было предположить, гормональные изменения у перенесших асфиксию плодов от больных сахарным диабетом матерей сопровождались различными метаболическими нарушениями. Так, уровень глюкозы в пуповинной крови новорожденных, перенесших легкую асфиксию, в момент рождения составлял 2,2±0,25 ммоль/л, через 6—12 ч — 2,75±0,18 ммоль/л, на 3-и сутки 3,13±0,24 ммоль/л. При отсутствии асфиксии эти показатели были равны 4,4±0,24, 2,36±0,14 и 3,24±0,16 ммоль/л.

При исследовании электролитного баланса нами было установлено, что у плодов, родившихся в состоянии асфиксии, которая сопровождалась умеренным метаболическим ацидозом (BE 12—18 мкв/л), уровень калия в плазме крови достигал 6,67±±0,81 ммоль/л, а в эритроцитах 88,43±1,12 ммоль/л, в то время как при отсутствии асфиксии соответствующие показатели были равны 5,63±0,34 и 90,5±6,5 ммоль/л. Отношение калий эритроцитов/калий плазмы составляло соответственно 13,3 и 16, что свидетельствовало о повышении выхода калия из клеток.

Метаболизм натрия у тех же новорожденных характеризовался несколько более повышенным переходом натрия в эритроциты (21,3±2,16 и 16,3±3,7 ммоль/л) и небольшой гипернатриемией, что способствовало нарастанию внутри- и внеклеточного отека и ухудшению процессов микроциркуляции. У новорожденных, родившихся в легкой асфиксии, отмечено увеличение содержания всех липидных фракций крови.

Как видно из результатов проведенного нами анализа, преобладание у плодов, родившихся в состоянии легкой асфиксии, процессов липолиза может быть обусловлено снижением секреторной активности инсулярного аппарата и повышением воздействия контринсулярных липолитических гормонов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при легкой степени асфиксии у плодов как больных, так и здоровых матерей происходит активация эндокринной системы, которая путем воздействия на определенные ферментативные системы способствует наиболее экономичной перестройке процессов метаболизма, направленных на поддержание гомеостаза в условиях кислородной недостаточности. Однако при одинаковой направленности этих реакций степень их выраженности у новорожденных обеих групп была неравнозначна, что снижает компенсаторную

направленность и обусловливает более тяжелое течение неонатального периода у потомства больных сахарным диабетом матерей.

При тяжелой асфиксии плода (оценка по шкале Апгар менее 5 баллов) были выявлены значительное уменьшение содержания ИРИ (45,5%) и снижение уровня АКТГ (73%), содержание же кортизола у плодов с тяжелой асфиксией и родившихся в удовлетворительном состоянии было практически одинаковым.

Функциональное состояние САС характеризовалось глубоким угнетением ее адреналового звена: содержание А составляло 33% по сравнению со 100% у плодов, родившихся без асфиксии, а коэффициент А/НА, позволяющий судить об относительной активности звеньев САС, составил при тяжелой асфиксии плодов от больных сахарным диабетом матерей 0,68, в то время как у плодов, рожденных в удовлетворительном состоянии, он был равен 1,59, а при легкой асфиксии — 2,59.

У детей основной группы, перенесших тяжелую асфиксию, уровень гликемии как при рождении, так и в течение первой недели жизни был низким. Наряду с этим отмечено значительное уменьшение содержания всех липидных фракций, особенно СЖК (0,18±0,04 г/л). Убедительным свидетельством снижения при гипоксии интенсивности компенсаторных процессов липолиза является также выявленное нами у плодов основной группы достоверное снижение уровня цАМФ (15,4±3,68 нг/мл при тяжелой асфиксии и 27,22±0,96 нг/мл при удовлетворительном состоянии плода). Липолитический эффект таких гормонов, как адреналин, глюкагон, АКТГ, обусловлен активностью цАМФ.

Аналогичные данные были получены нами при исследовании белкового и электролитного метаболизма. Так, содержание белка в пуповинной крови плодов составило 51,3±10,2 г/л, а уровень калия в плазме снизился до 5,47±1,2 ммоль/л.

Таким образом, при сахарном диабете матери состояние гормонального и метаболического статуса плодов, родившихся в тяжелой асфиксии, свидетельствует о его глубоком угнетении и наступившем срыве их адаптационных механизмов.

Можно полагать, что при сахарном диабете наиболее частыми причинами развития гипоксии плода являются не акушерские осложнения, а появление у рожениц нераспознанных еще клинически метаболических изменений (например, гипогликемическое состояние), которые сопровождаются соответствующими компенсаторными реакциями со стороны гормонов контринсулярной системы матери и плода.

Полученные данные позволяют проследить связь между гормональными и метаболическими изменениями у больных сахарным диабетом матерей и состоянием новорожденного. В связи с этим компенсация сахарного диабета у матери во время беременности и в родах является одновременно профилактикой возникающих в родах осложнений со стороны матери и плода.

Особенности гормональных и метаболических изменений у матери и плода при сахарном диабете, осложненном микроангиопа-

тиями. В центре внимания современной диабетологии находится проблема сосудистых осложнений диабета, определяющих не только трудоспособность больных, прогноз заболевания, но и продолжительность их жизни.

Частота сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом может достигать 90—97%, при этом частота диабетического гломерулосклероза колеблется от 22 до 63%. Наиболее часто встречающимся сосудистым осложнением диабета является поражение мелких сосудов (микроангиопатии). Патология мелких артериол и капилляров с утолщением базальной мембраны, пролиферацией эндотелия и накоплением ШИК-положительного вещества характерна для диабета с распространенным процессом. Чаще всего встречаются различные варианты изменений мелких сосудов сетчатки глаза (диабетическая ретинопатия) и почечных клубочков (диабетическая нефропатия). Нередко наблюдается и микроангиопатия нижних конечностей.

Достаточно часто выявляются диабетические микроангиопатии и у беременных, страдающих сахарным диабетом. По данным С. В. Уголевой и соавт. (1982), в группе беременных, заболевших сахарным диабетом до 15-летнего возраста, диабетическая ретинопатия встретилась у 47%, а диабетическая нефропатия — у 13% больных. Cassar и соавт. (1978) наблюдали проявления диабетической микроангиопатии примерно у 25% больных с детским и юношеским диабетом. Согласно данным В. Н. Зубкова (1980), у всех беременных, больных сахарным диабетом с детского и юношеского возраста, наблюдались те или иные проявления сосудистой патологии, при этом наиболее тяжелые формы диабетической микроангиопатии (пролиферирующая ретинопатия и диабетическая нефропатия) были отмечены у 13 из 85 беременных. По мнению большинства авторов, влияние сосудистых осложнений диабета на течение беременности проявляется высокой частотой тяжелых форм сочетанных токсикозов и с трудом поддающихся лечению пиелонефритов. Для того чтобы выяснить, какое влияние оказывает наличие сосудистых осложнений диабета на функциональное состояние эндокринной системы матери и плода, был проведен сравнительный анализ гормонального статуса 15 рожениц с тяжелой формой сахарного диабета, заболевание у которых осложнилось диабетической ретино- и нефропатией (I группа) и 26 рожениц с тяжелой формой неосложненного сахарного диабета (II группа). Аналогичному исследованию подверглись и плоды этих женщин. Полученные данные представлены в табл. 9.

Из данных табл. 9 видно, что у рожениц I группы наблюдалась явная тенденция к снижению секреторной активности исследуемых эндокринных систем (исключение составили симпатико-адреналовая система и продукция гипофизом соматотропного гормона). Так, при наличии диабетической микроангиопатии содержание гормонов, секретируемых α- и β-клетками поджелудочной железы, составляло соответственно 45 и 82% по отношению к принятому за 100% уровню глюкагона и ИРИ у рожениц с неос-

Таблица 9

Особенности гормональных изменений у рожениц, больных сахарным диабетом, и их плодов в зависимости от наличия сосудистых осложнений

Гормон	Больные с ангиопатиями		Больные без ангиопатий	
	мать	плод	мать	плод
ИРИ, мкЕД/мл	37,19±7,48	29,54±4,87	45,73±7,58	52,09±6,61
С-пептид, нг/мл	1,87±0,49	4,68±2,11	4,7±1,08	5,75±1,43
Глюкагон, пг/мл	193±62,5	167,2±42,87	432,22±106,35	193,14±26,82
АКТГ, нг/мл	41,76±10,76	77,33±9,25	93,63±9,43	89,06±13,93
Кортизол, нг/мл	399,3±72,85	237,38±39,87	418,98±35,01	271,91±18,0
СТГ, нг/мл	4,8±1,43	9,92±1,61	3,43±1,0	10,28±1,0
А, мкг/л	4,09±0,82	3,07±0,92	3,14±0,69	7,46±1,45
НА, мкг/л	1,55±0,37	1,77±0,58	1,52±0,24	37±0,88

ложненным диабетом, при этом уровень С-пептида у больных I группы был в $2^1/_2$ раза ниже, чем во II. Следовательно, у рожениц с диабетическими ретинопатиями и нефропатиями секреторные резервы инсулярного аппарата и остаточная секреция инсулина оказались значительно сниженными.

Уровень гормонов гипофиза и надпочечников у рожениц I группы по отношению к принятым за 100% соответствующим показателям у больных неосложненным диабетом составлял: СТГ 140%, АКТГ 45%, кортизола 95%. На фоне умеренного повышения уровня А (130%) и практически одинакового содержания НА (102%) у рожениц с диабетическими микроангиопатиями отмечается более выраженное отношение А/НА (2,26 и 2,06), что свидетельствует о преобладании адренергических влияний и напряжении конечных этапов биосинтеза КА.

Таким образом, у рожениц с тяжелой формой сахарного диабета, осложненного диабетическими микроангиопатиями, на фоне общего снижения гормональной активности β-клеток поджелудочной железы (абсолютная инсулиновая недостаточность) отмечается тенденция к снижению активности контринсулярной гипофизарно-надпочечниковой системы. В то же время в ответ на аварийную ситуацию (инсулиновая недостаточность) активируется наиболее лабильная адаптационная симпатико-адреналовая система и повышается относительная активность ее адренергического звена. На фоне сниженной общей гормональной активности обращает на себя внимание некоторое повышение концентрации СТГ, который принимает участие в патогенезе сосудистых осложнений при диабете. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении резервных возможностей гипофизарно-надпо-

чечниковой системы, прогрессирующей по мере увеличения тяжести диабета и присоединения сосудистых осложнений.

По мнению А. С. Ефимова (1982), в комплексе факторов, приводящих к развитию диабетических микроангиопатий, помимо генетических дефектов сосудистой стенки и присущих декомпенсации диабета обменных нарушений, существенную роль играет избыток не только СТГ, но и кортизола. Не исключена также роль активации адренергического звена САС. Можно предположить, что выявленная нами у обследованных беременных и рожениц на фоне нарастающей инсулиновой недостаточности и умеренного повышения соматотропной и адренергической активности тенденция к снижению синтеза гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы обусловлена присоединением таких стрессовых факторов, как беременность и роды.

Как показали наши исследования, у беременных и рожениц с сахарным диабетом, осложненным диабетическими микроангиопатиями, нередко возникают также изменения липидного спектра крови, которые проявляются нерезко выраженным увеличением всех липидных фракций, особенно СЖК. Так, показатели липидограммы крови у беременных с диабетическими микроангиопатиями составляли: фосфолипидов 281,4±14,7 мг%, свободного холестерина 118,0±16,4 мг%, СЖК 95,4±16,9 мг%, ТГ 251,4±28,8 мг%, эфиров холестерина 272,1±36,7 мг%, общих липидов 1018,2±±26,2 мг%. Соответствующие показатели у беременных с тяжелой формой сахарного диабета без ангиопатии равнялись 266,0±±18,9; 90,5±5,2; 54,2±5,0; 230,7±18,8; 270,1±16,5 и 911,5±±24,6 мг%. Более выраженное увеличение СЖК у беременных с диабетическими сосудистыми осложнениями по сравнению с больными неосложненным диабетом свидетельствует о преобладании у первых липолитических процессов что обусловлено, вероятно, более выраженной инсулиновой недостаточностью.

В свою очередь активация липолиза способствует повышению в крови уровня холестерина, который является одним из факторов, участвующих в развитии диабетической ангиопатии. Таким образом, необходимой мерой профилактики сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом беременных следует считать максимальную компенсацию липидного обмена.

Влияние сосудистых осложнений матерей, больных сахарным диабетом, на гормональный статус их детей нашло свое отражение в снижении секреторной активности их поджелудочной железы: ИРИ до 76%, С-пептида до 81%, глюкагона до 87%.

Снижение секреторной активности инсулярного аппарата, гипофизарно-надпочечниковой, а также симпатико-адреналовой систем у плодов от матерей с осложненным сахарным диабетом свидетельствует о некотором снижении гормонального влияния матери на плод (менее выражены гиперинсулинизм и гиперкортицизм). Это проявляется клинически в снижении массы тела плодов: средняя масса тела плодов при диабетической ангиопатии матери составляет 3020±80 г, в то время как масса плодов от

матерей без сосудистых осложнений того же гестационного возраста равна 3650±109 г. В то же время снижение активности симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем приводит к нарушениям адаптационных процессов в постнатальном периоде у новорожденных, родившихся от матерей с диабетическими осложнениями.

Выявленные изменения гормонального статуса плодов от матерей, больных сахарным диабетом, осложненным диабетической микроангиопатией, вызывают нарушения метаболизма у этих детей. Особенно ярко это проявляется при сравнительном анализе липидного обмена, почти все показатели которого по сравнению с таковыми у плодов от матерей с неосложненным диабетом оказались сниженными. Например, содержание фосфолипидов в крови у плодов I группы составляло 118,6±12,3 мг%, свободного холестерина — 58,4±2,6 мг%, СЖК — 21,8±16 мг%, ТГ — 49,4±2,6 мг%, эфиров холестерина — 138,1±12,8 мг%, общих липидов 385,2±8,2 мг%. Соответствующие показатели у плодов II группы равнялись соответственно 148,9±6,3; 62,8±7,2; 26,3±1,8; 58,1±±1,3; 149,1±15,2 и 445,2±9,8 мг%.

При мониторном наблюдении за плодами от матерей с сосудистыми осложнениями выявлено преобладание силентного типа осцилляций — 52±12% (очень узкая лента записи КТГ), ухудшение двигательной активности (4—6 шевелений за время записи), отсутствие компенсаторных реакций на шевеление. Соответствующие показатели КТГ у плодов от матерей с неосложненным сахарным диабетом были следующими: плотность силентного типа осцилляций 23,4±6%, 8—12 шевелений, наличие компенсаторных реакций в ответ на шевеление. Результаты мониторного наблюдения свидетельствуют о выраженной хронической гипоксии у плодов от матерей с сосудистыми осложнениями диабета.

Таким образом, у плодов от матерей с диабетическими ангиопатиями на первый план выступают не нарушения метаболизма, а явления хронической гипоксии, что, по-видимому, объясняется склеротическими изменениями сосудов плаценты. В связи с этим для улучшения функционального состояния плодов от матерей с сосудистыми осложнениями диабета в первую очередь необходима компенсация липидного и связанного с ним углеводного обмена матери, а также применение сосудорасширяющих средств, нормализующих маточно-плацентарное кровообращение.

Особенности гормональных и метаболических изменений у больных сахарным диабетом матерей и их плодов при декомпенсации диабета. Для изучения влияния, которое оказывает на состояние эндокринной системы и обменные процессы плода степень компенсации диабета у матери, мы провели сравнительный анализ гормональных и метаболических изменений у плодов от рожениц с хорошо компенсированным (уровень гликемии 5,5±±0,11 ммоль/л) заболеванием (I группа) и декомпенсированным (уровень гликемии 11,0±0,11 ммоль/л) во время беременности диабетом (II группа).

Таблица 10

Содержание гормонов в крови матери и плода при компенсированном и декомпенсированном диабете

Гормон	Мать			Плод от матери		
	здоровые	больные сахарным диабетом		здоровой	больной сахарным диабетом	
		компенсированным	декомпенсированным		компенсированным	декомпенсированным
ИРИ, мкЕД/мл	14,9±1,4	14,99±3,76	58,05±10,19	12,4±2,2	16,74±3,74	69,17±7,91
С-пептид, нг/мл	3,47±1,43	2,56±0,72	2,37±0,89	1,22±0,33	2,46±0,72	5,86±1,82
СТГ, нг/мл	4,45±1	3,86±0,7	3,62±1,41	9,64±1,4	8,77±0,95	12,25±1,54
АКТГ, пг/мл	85,1±5,9	97,77±26,87	69,8±9,96	82,3±8,9	79,62±19,16	97,21±15,3
Кортизол, нг/мл	419,9±42,5	463,9±75,11	434,18±61,92	251,64±29,7	259,85±27,92	336,49±27,52
А, мкг/л	4,15±0,76	4,03±1,38	4,78±1,87	6,63±1,19	7,4±2,07	12,66±4,73
НА, мкг/л	3,38±0,64	3,13±1,48	1,83±0,35	4,62±0,78	3,44±1,02	3,84±1,7

В результате проведенных исследований было установлено, что при высокой гликемии матери во время беременности у плодов отмечаются резкое повышение секреторной активности инсулярного аппарата, небольшое увеличение уровня контринсулярных гормонов гипофиза и надпочечников, а также заметный подъем концентрации адреналина в крови. Так, по сравнению с принятым за 100% уровнем гормонов в пуповинной крови плодов I группы соответствующие показатели у плодов II группы составили: ИРИ 438%, С-пептида 480%, СТГ 139,7%, АКТГ 122% и кортизола 129%. При этом концентрация А и НА достигала во II группе соответственно 171 и 111%, а величина коэффициента А/НА, характеризующего степень относительной активности отдельных звеньев САС, была равна 3,27 (у плодов I группы 2,15) (табл. 10).

Выявленное у плодов от матерей с высокой гипергликемией, отмечавшейся во время беременности, преобладание адренергического влияния или наличие гормонально-медиаторной диссоциации (увеличение содержания А, которое не сопровождается соответствующим повышением уровня НА) следует рассматривать как защитную реакцию на выраженный метаболический

стресс, при которой ведущая роль принадлежит адреналину. Таким образом, при декомпенсированном во время беременности сахарном диабете матери отмечается высокое напряжение функциональной активности гормональных систем плода.

В то же время отношения уровней ИРИ и С-пептида к сумме концентраций контринсулярных гормонов, позволяющие косвенно судить о преобладающей секреторной активности инсулярной или контринсулярной систем, у плодов I и II групп были соответственно равны: ИРИ/СТГ+АКТГ+К+А 0,007 и 0,013; С-пептид/СТГ+АКТГ+К+А 0,047 и 0,15; С-пептид/гликемия 0,61 и 0,99.

Полученные данные свидетельствуют о наличии при декомпенсированном диабете матери значительного напряжения секреторной активности инсулярного аппарата плода. Состояние метаболизма плодов II группы характеризовалось высоким уровнем гликемии (содержание глюкозы в пуповинной крови плодов I и II групп соответственно $4{,}0\pm0{,}25$ и $5{,}9\pm1{,}2$ ммоль/л, $P<0{,}05$) и нерезко выраженным увеличением содержания всех липидов. Следовательно, если при неосложненном сахарном диабете матери наблюдается преобладание у плодов липосинтетических процессов, то при декомпенсации диабета у плодов отмечено преобладание процессов липолиза. Увеличение активности катаболических процессов у плодов II группы было подтверждено нами и при изучении аминокислотного и белкового состава крови. Так, при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете матери суммарная концентрация свободных аминокислот в пуповинной крови плодов составляла соответственно 100 и 110%, что свидетельствует о менее активной их утилизации последними. При этом уровень протеинемии во II группе был достоверно ниже (80%), чем в I (100%).

Как показали результаты наших исследований, электролитный состав крови у плодов от матерей с декомпенсированным во время беременности диабетом характеризовался небольшим снижением концентрации ионов калия (K^+) в клетках. Так, содержание K^+ в эритроцитах у плодов I и II групп составило соответственно $93\pm2{,}9$ и $89{,}2\pm3{,}3$ ммоль/л. У последних выявлено статистически значимое повышение плазменной концентрации K^+ (соответственно $5{,}6\pm0{,}3$ и $7{,}6\pm0{,}6$ ммоль/л). В результате повышенного выхода из клеток K^+ активизируются процессы диффузии из внеклеточной жидкости в клетки ионов натрия (Na^+) ($17{,}8\pm1{,}4$ ммоль/л при компенсированном и $19{,}2\pm0{,}5$ ммоль/л при декомпенсированном диабете матери). Это повлекло за собой снижение содержания Na^+ в плазме крови (соответственно $139{,}6\pm1{,}9$ и $130{,}6\pm\pm3{,}5$ ммоль/л).

Убедительным подтверждением выявленной закономерности может служить сравнение в обеих группах трансмембранных градиентов по K^+ и Na^+, характеризующих распределение ионов по обе стороны клеточной мембраны. Так, коэффициент K^+ эритроцитов/K^+ плазмы, составлявший в I группе 16,8, при декомпенсированном диабете матери был снижен до 12,6. Соответствующие

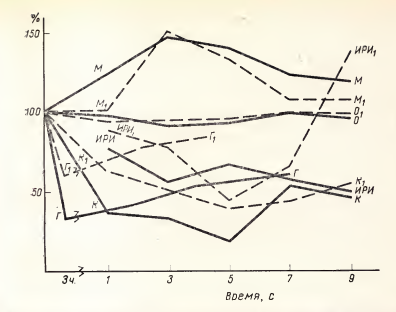
коэффициенты Na^+ плазмы крови/Na^+ эритроцитов были равны 7,84 и 6,8.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у плодов при декомпенсации диабета матери относительного клеточного дефицита K^+ в сочетании с истинной гиперкалиемией и статистически достоверной гипонатриемией. В связи с высокой гидрофильностью Na^+ избыточное поступление их в клетки обусловливает нарастание внутриклеточного отека, что способствует нарушению микроциркуляции и развитию циркуляторной гипоксии. Кроме того, весьма тяжелым последствием выявленных на уровне клеточной мембраны ионных перераспределений являются возможные сдвиги в трансмембранном переносе глюкозы. Известно, что транспорт K^+ в клетки связан с переходом в них глюкозы.

Значительную роль в переносе глюкозы играют также ионы Na^+, вовлекающие вслед за собой в клетку глюкозу. При выходе из клетки Na^+ способствует выведению из клеток продуктов клеточного метаболизма. Развившаяся у плодов при декомпенсации диабета матери гиперкалиемия затрудняет эти процессы, что, несмотря на высокий уровень глюкозы в плазме крови, способствует развитию клеточного дефицита глюкозы.

Характерные для плодов от матерей с декомпенсированным во время беременности диабетом метаболические нарушения (гипергликемия и гиперкалиемия) позволяют объяснить и выявленные нами сдвиги одной из самых филогенетически древних и самых жестких констант организма — осмолярности крови. Так, согласно полученным в нашей клинике данным (Н. П. Кирбасова), осмолярность пуповинной крови, которая у плодов от здоровых матерей составила 298,4±6,2 мосм/л, у плодов от матерей с компенсированным сахарным диабетом была равна 307,97±2,76 мосм/л, а при декомпенсированном диабете достигала 314,19±4,1 мосм/л. Выявленное статистически значимое повышение осмолярности крови у плодов свидетельствует о наличии развившихся внутриутробно очень тяжелых обменных нарушений, поэтому это явление можно рассматривать как прогностически крайне неблагоприятный признак.

Следовательно, на фоне выявленного нами у плодов от матерей с декомпенсированным течением диабета резкого повышения секреторной активности инсулярного аппарата, которое сопровождалось более умеренным увеличением уровня контринсулярных гормонов, отмечалось увеличение содержания глюкозы в пуповинной крови, усиление процессов липолиза и катаболизма белка, снижение утилизации аминокислот, нарушение ионного перераспределения на уровне клеточной мембраны, а также значительное повышение осмолярности плазмы крови (рис. 3). Для состояния обменных процессов матерей было характерно достоверное повышение уровня гликемии: при компенсированном диабете 4,8±±0,37 ммоль/л, при декомпенсированном 9,2±0,7 ммоль/л ($P<0,001$).



3. Особенности гормональных и метаболических изменений новорожденных от матерей с компенсированным и декомпенсированным во время беременности диабетом.

Пунктирные кривые — новорожденные от матерей с компенсированным сахарным диабетом; сплошные кривые — новорожденные от матерей с декомпенсированным диабетом. ИРИ, $ИРИ_1$ — иммунореактивный инсулин, К, $К_1$ — кортизол, Г, $Г_1$ — гликемия, О, $О_1$ — осмолярность, М, $М_1$ — мочевина.

В то же время небольшое увеличение суммарного содержания в крови свободных аминокислот (132% по отношению к принятому за 100% уровню при компенсированном диабете), статистически значимое повышение уровня мочевины (9,86±0,7 и 6,8±±0,64 ммоль/л) и наличие достоверно более выраженной гипопротеинемии (75,6±2,1 и 84,9±3,6 г%) свидетельствуют о сниженной утилизации аминокислот и нарушении синтеза белка.

Наряду с этим в крови больных матерей были отмечены вызванные инсулиновой недостаточностью изменения ионных соотношений. Так, при декомпенсированном диабете уровень K^+ в плазме крови был достоверно повышен (158%), а в эритроцитах снижен (81,6%) по сравнению с таковыми при компенсированном течении заболевания (100%).

В соответствии с принципом конкурентности ионов у рожениц с декомпенсированным во время беременности заболеванием отмечено накопление в клетках Na^+ (152%, $P<0{,}002$) и уменьшение их в плазме (87%, $P<0{,}01$). У них повышается также осмолярность плазмы (328±7,2 и 307,84±6,65 мос/л; $P<0{,}05$).

Повышение уровня гликемии, активизация процессов липолиза, нарушение белкового синтеза, наличие выраженной трансминерализации— все эти метаболические нарушения у рожениц с деком-

пенсированным сахарным диабетом являются результатом значительного снижения анаболического эффекта инсулина вследствие тяжелой инсулиновой недостаточности.

Убедительным свидетельством наличия у рожениц этой группы выраженного истощения инсулярного аппарата явилось снижение у них секреции С-пептида (2,37±0,89 нг/мл при декомпенсированном, 2,56±0,72 нг/мл при компенсированном диабете и 3,47± ±1,4 нг/мл в контроле).

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить наличие у матери с декомпенсированным диабетом и плода одинаковой направленности метаболических изменений — повышенной активности катаболических процессов.

Выявленные у плодов от матерей с декомпенсированным во время беременности диабетом усиление процессов липолиза, катаболизма белка и сдвиги электролитного баланса в сторону повышенного выхода калия из клеток могут быть обусловлены либо недостаточным анаболическим действием инсулина, либо резким усилением липолитического влияния контринсулярных гормонов, в частности глюкокортикоидов. Судя по величине коэффициента С-пептид/СТГ+АКТГ+К+А, который был равен 0,047 в I и 0,15 во II группе, отношение секреции β-клеток к величине секреторной активности всех контринсулярных гормонов у плодов II группы был почти в 3 раза выше, чем при компенсированном диабете матери, что противоречит предположению о чрезмерном усилении липолитического влияния контринсулярных гормонов плода.

Это позволяет считать, что в основе выявленной у плодов от матерей с декомпенсированным во время беременности диабетом активизации процессов катаболизма лежит уменьшение анаболического действия инсулина. Снижение биологической активности фетального инсулина на фоне выраженной гиперфункции инсулярного аппарата плода, по-видимому, может явиться или результатом переключения его действия, направленного на снижение гипергликемии матери, или возможного понижения чувствительности рецепторов клеточных мембран к инсулину (относительная инсулиновая недостаточность). Таким образом, декомпенсацию диабета матери следует расценивать как угрозу развития относительной инсулиновой недостаточности плода.

У плодов от матерей с компенсированным во время беременности сахарным диабетом многие гормональные и метаболические показатели приближались к данным, характерным для плодов от здоровых матерей. Так, содержание ИРИ с С-пептида в пуповинной крови плодов при компенсированном диабете матери составляло соответственно 134,8 и 201% (при 100% в контроле), а уровень гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы практически не отличался от такового в контроле, за исключением содержания СТГ, которое было несколько уменьшено (90,9%).

Функциональное состояние САС обследованных плодов также характеризовалось незначительным изменением содержания в крови КА (А 111,6%, НА 91,9%). Коэффициент А/НА, характеризующий относительную активность звеньев САС, был равен 1,43

(в контроле 1,43). Содержание глюкозы в пуповинной крови плодов составило 4,0±0,25 ммоль/л (у плодов здоровых матерей 4,3±0,39 ммоль/л).

Белковый состав крови плодов от матерей с компенсированным во время беременности течением диабета также приближался к таковому у плодов контрольной группы. Так, уровень общего белка в пуповинной крови плодов I группы составлял 66,7±3,7 г/л, что было приблизительно равно показателю у плодов здоровых матерей. Концентрация альбумина при компенсированном диабете матери равнялась 63,76±1,43% (в контроле 60,1±1,11%) и глобулина — соответственно 36,24±1,43 и 39,9±1,11%. Следовательно, эти изменения были незначительными. Обращало на себя внимание то обстоятельство, что содержание фетального γ-глобулина (13,19±0,61%) практически не зависело от степени компенсации диабета у матери, но было заметно меньше (79%), чем в контроле. Очевидно, снижение уровня γ-глобулина крови отражает тормозящее влияние заболевания матери на иммунные процессы плода.

Более выраженные изменения были отмечены со стороны липидного и электролитного состава крови. Так, уровень СЖК и ТГ в пуповинной крови плодов от матерей с компенсированным во время беременности сахарным диабетом составлял соответственно 0,27±0,03 г/л и 0,7±0,1 ммоль/л (в контроле 0,2±0,01 г/л и 0,46±0,03 ммоль/л).

В то же время при сравнении данных ионограмм плодов от здоровых и больных компенсированным сахарным диабетом матерей у последних было отмечено более высокое содержание K^+ в плазме крови (5,6±0,26 и 4,8±0,15 ммоль/л), а также снижение мембранного градиента как по K^+ (соответственно 16,7 и 18,7), так и по Na^+ (7,8 и 11,7). Эти изменения свидетельствуют о неполной нормализации ионных соотношений у обследованных женщин.

Таким образом, у плодов от матерей с декомпенсированным во время беременности диабетом под влиянием длительных метаболических нарушений развивается повышенная секреторная активность инсулярного аппарата, индуцированная поступлением от матери больших количеств глюкозы. При этом, несмотря на общеизвестный анаболический эффект инсулина, у этих плодов на фоне гиперинсулинизма отмечается повышение уровня гликемии, усиление процессов липолиза, ухудшение утилизации аминокислот, нарастание гемопротеинемии и появление трансминерализации. Эти нарушения свидетельствуют о выраженных катаболических нарушениях обменных процессов, аналогичных таковым у их матерей, что приводит к развитию у части этих детей гиперосмолярного состояния.

Полученные данные позволяют высказать предположение о снижении у плодов при декомпенсации диабета матери биологического эффекта инсулина, т. е. о развитии у них относительной инсулиновой недостаточности.

Это приводит к затруднению становления процессов адаптации,

нарушению гомеостаза (развитие гиперосмолярного синдрома), а в особо тяжелых случаях — к истощению секреторной активности β-клеток поджелудочной железы. Кроме того, в раннем неонатальном периоде в связи с прекращением трансплацентарного перехода глюкозы от матери к плоду развившийся еще внутриутробно гиперинсулинизм может привести к возникновению тяжелых гипогликемических состояний новорожденного. Следовательно, при декомпенсации диабета матери ребенок находится под неблагоприятным воздействием двух факторов: относительной инсулиновой недостаточности (до рождения) и выраженного следового гиперинсулинизма в первые дни неонатального периода.

На основании полученных результатов можно считать, что основной мерой профилактики перинатальной заболеваемости и смертности детей при сахарном диабете матери является обязательная компенсация заболевания матери, при которой должна быть достигнута нормализация показателей не только углеводного, но и других видов обмена веществ.

Особенности гормональных и метаболических изменений у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом

Как показали проведенные исследования, для гормонального состояния здоровых новорожденных характерно наличие раннего, непродолжительного (от 1-го до 3-го дня) и умеренного (до 50% от исходного) снижения уровня инсулинемии, который с 4-го дня неонатального периода начинает повышаться и к концу первой недели жизни ребенка приближается к таковому при рождении.

Наблюдающееся в первые дни жизни ребенка кратковременное снижение насыщенности организма гормонами обусловлено не только удалением продуктов плацентарного генеза, но и снижением секреторной активности эндокринной системы в раннем неонатальном периоде. Так, выявленную нами у здоровых новорожденных низкую секреторную активность их инсулярного аппарата (после рождения содержание С-пептида равнялось 0,75—1,36 нг/мл, а затем стабилизировалось на значительно более высоком уровне — 4,1—5,35 нг/мл) можно рассматривать как результат такого снижения.

У потомства матерей, больных сахарным диабетом, в отличие от детей здоровых рожениц в первые сутки после рождения был отмечен подъем уровня ИРИ, который со 2-го дня сменялся длительным (до 7 дней) и глубоким (до 19% от исходного уровня) его снижением (в первые сутки уровень ИРИ составлял 18,3 мкЕД/мл, а на 5—7-й день — всего 3,2—3,8 мкЕД/мл). Повторное повышение и окончательная стабилизация инсулинемии наблюдались у этих детей только со 2-й недели неонатального периода.

Более высокое, чем в контроле, исходное содержание ИРИ, а также запоздалое начало его снижения привели к тому, что, не-

смотря на достаточно интенсивное снижение концентрации этого гормона, уровень инсулинемии у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, в течение первых 4 дней жизни оставался относительно высоким (на 2-й и 3-й день 13,5±2,1 и 9,65±±1,9 мкЕД/мл при сахарном диабете и соответственно 7,1±0,84 и 5,1±0,68 мкЕД/мл в контроле; $P<0,05$).

Таким образом, существовавшее еще до рождения различие уровней инсулинемии у плодов здоровых и больных сахарным диабетом матерей сохранилось и в раннем неонатальном периоде. Это дало повод некоторым исследователям [Бибергайль Х., 1977; Cole et al., 1970, и др.] рассматривать гиперинсулинизм как состояние, характерное не только для плодов, но и для новорожденных у матерей, больных сахарным диабетом.

С нашей точки зрения, наблюдаемое в первые дни жизни у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, преобладание инсулярного влияния, вероятнее всего, является признаком следовой реакции и обусловлено недостаточной подвижностью адаптивных реакций, перенапряжением еще в период внутриутробного развития инсулярного аппарата этих детей, а также сниженной способностью к функциональной перестройке организма в новых условиях существования. Следствием выраженного истощения и замедленного восстановления функциональных резервов β-клеток поджелудочной железы у новорожденных при сахарном диабете матери можно объяснить также значительно более продолжительный и глубокий, чем обычно, спад их секреторной активности.

Динамика содержания кортизола у здоровых новорожденных характеризовалась заметным уменьшением его после рождения: 251,64±29,7 нг/мл (100%) — в крови пуповины, 140,86±20,5 нг/мл (55,9%) — в 1-е сутки после рождения, 120,97±±17,86 нг/мл (48,4%) — на 3-й день жизни, а с 5-го дня неонатального периода концентрация кортизола стабилизировалась на уровне 100,4±14,86 нг/мл (39%).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов [Кондратович Л. М., 1977; Сичинава Л. Г., 1977; Цыбульская И. С. и др., 1977; Corbier, Roffi, 1978; Hartman et al., 1981, и др.], которые также обнаружили у новорожденных от здоровых матерей снижение уровня кортизола. Согласно наблюдениям этих авторов, характер экскреции гормонов зависел от гестационного возраста ребенка, состояния его в момент рождения и наличия у матери позднего токсикоза.

По мнению Л. М. Кондратович (1977), характерная для здоровых новорожденных динамика экскреции кортикостероидных гормонов обусловлена быстрой инволюцией фетальной зоны коры надпочечников. В то же время Hartman и соавт. (1981) связывают высокое содержание биологически активных форм кортизола, выявленное в первые дни физиологически протекающего неонатального периода, с необходимостью обеспечить адекватную адаптацию ребенка к условиям внеутробного существования.

Изучая уровень кортизола в пуповинной крови плодов, а также экскрецию новорожденными кортикостероидов и их метаболитов с мочой, многие авторы пришли к заключению о наличии у плодов и новрожденных от больных сахарным диабетом матерей состояния гиперкортицизма. Однако Aarskog (1964) и некоторые другие исследователи не обнаружили более сильного влияния кортикостероидов на развивающийся у больной сахарным диабетом матери плод.

Согласно полученным нами данным, у потомства матерей, больных сахарным диабетом, уровень кортизола в раннем неонатальном периоде нерезко отличался от такового в контроле (соответственно 322,5±31,9; 146,33±20; 136±15 и 89±25 нг/мл). К концу первой недели жизни содержание кортизола увеличивалось до 180,25±37,3 нг/мл и стабилизировалось на уровне 172,5+ +32,3 нг/мл, т. е. выше, чем в контроле. По времени это совпадает с подъемом уровня ИРИ.

Однако, учитывая несколько более высокий исходный уровень кортизола в пуповинной крови при сахарном диабете матери (322,5±31,9 нг/мл при сахарном диабете и 251,64±29,7 нг/мл у здоровых плодов), можно сделать вывод о более выраженном по сравнению с контролем снижении уровня кортизола (соответственно 46,5; 42,2; 27,6; 55,9 и 53,5%).

Таким образом, значительного компенсаторного повышения уровня кортизола, направленного на нивелирование преобладающего в раннем неонатальном периоде инсулярного влияния, у потомства больных сахарным диабетом матерей нами не обнаружено.

Выраженная адекватная реакция со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы новорожденных была отмечена со 2-й недели после рождения в ответ на повторное повышение уровня ИРИ. У новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, содержание кортизола в крови было ниже, чем у детей, рожденных через естественные родовые пути. Так, показатели концентрации этого гормона на 1, 3, 5, 7-й и 9-й дни после кесарева сечения составляли 139±26,3; 72,2+11,3; 54±13,4; 75,5±9,7 и 148,8±34,4 нг/мл, а при родоразрешении через естественные родовые пути — 146,33± ±20,5; 136±15; 89±25,3; 100,25±37,46 и 172,5±32,3 нг/мл. В противоположность этому при изучении функционального состояния инсулярного аппарата новорожденных аналогичной закономерности выявить не удалось. Это свидетельствует о значительно более активной реакции на родовой акт со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы.

Что касается функционального состояния наиболее лабильной контринсулярной системы организма — симпатико-адреналовой системы, то, по данным P. Amendt (1978), при сахарном диабете матери базальная экскреция адреналина у новорожденных оказалась сниженной.

Функциональное состояние САС у обследованных нами новорожденных характеризовалось умеренной активацией ранних

этапов биосинтеза КА. У новорожденных от больных сахарным диабетом матерей эскреция А составляла 0,613±0,3 мкг/сут, НА — 0,56±0,26 мкг/сут, ДА — 39,97±15,5 мкг/сут, ДОФА — 6,74±±4 мкг/сут. У детей здоровых матерей эти показатели соответственно были равны: 0,46±0,17; 0,09±0,03; 26,56±4,8; 2,18±±0,3 мкг/сут.

Наряду с этим было отмечено заметное снижение относительной активности адренергического (коэффициент А/НА составлял 1,1 в исследуемой и 5,1 в контрольной группе) и преобладание относительной активности симпатического (НА/ДА соответственно 0,014 и 0,003) звеньев. Снижение коэффициента ДА/ДОФА у новорожденных при сахарном диабете матери (6 при сахарном диабете и 12,2 у здоровых новорожденных) указывает на более быструю трансформацию ДА в НА.

Полученные данные позволяют сделать заключение об имеющейся у новорожденных при сахарном диабете матери гормонально-медиаторной диссоциации, что значительно снижает гомеостатический эффект действия САС. Таким образом, у новорожденных от больных сахарным диабетом матерей доминирующее инсулярное влияние не уравновешивается адекватной компенсаторной активацией контринсулярных систем.

В этих условиях при отсутствии постоянного поступления глюкозы извне быстро наступает истощение запасов гликогена, отложенных еще во внутриутробном периоде [Pribylova H., Rozova M., 1981], заметно снижается уровень гликемии, который у новорожденных от больных сахарным диабетом матерей составлял через 3 ч после рождения 2,3±0,11 ммоль/л, на 2-й день жизни, 2,4±±0,12 ммоль/л, на 3-й 3,08±0,13 ммоль/л, на 6-й день 3,4±±0,1 ммоль/л. У новорожденных от здоровых матерей эти значения были соответственно равны: 3,2±0,21; 3,35±0,25; 3,7±0,3 и 4,0±0,28 ммоль/л. В связи с этим у новорожденных при сахарном диабете матери рано возникает необходимость в компенсаторной мобилизации второго звена энергетических резервов организма— процессов липолиза, для предотвращения энергетического дефицита.

Однако, как было установлено, при изучении липидного спектра новорожденных от больных сахарным диабетом матерей отмечавшийся у них на 3-й день жизни, но менее выраженный, чем в контроле, повышенный уровень СЖК (188% по отношению к исходному) с 4-го дня жизни заметно снижался, а к концу первой недели жизни заметно падал (125% по отношению к исходному). В контрольной группе уровень СЖК достигал своего максимума (205%) на 4—6-й день, а затем медленно и очень незначительно снижался (до 198% от исходного) (табл. 11).

Следовательно, у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, активация процессов липолиза недостаточна для того, чтобы в должной мере и в течение продолжительного времени удовлетворить повышенные энергетические потребности их организма. В связи с этим установленное у новорожденных более вы-

Таблица 11

Динамика липидных фракций в крови новорожденных от здоровых и больных сахарным диабетом женщин

Фракция липидов	Новорожденные от здоровых матерей				Новорожденные от матерей, больных сахарным диабетом			
	при рождении	1—3-й день	4—6-й день	7—10-й день	при рождении	1—3-й день	4—6-й день	7—10-й день
Фосфолипиды, ммоль/л	29,2±1,3	58,3±6,5	61,0±6,1	64,6±2,9	34,4±1,7	59,7±3,9	79,6±12,4	71,0±16,1
Свободный холестерин, ммоль/л	1,3±0,05	1,9±0,34	2,0±0,19	2,1±0,32	1,9±0,1	2,2±0,05	2,1±0,01	2,6±0,3
СЖК, г/л	0,20±0,02	0,39±0,09	0,41±0,05	0,40±0,12	0,25±0,02	0,46±0,11	0,33±0,07	0,31±0,01
ТГ, ммоль/л	0,57±0,04	0,6±0,12	0,76±0,12	0,7±0,14	0,67±0,06	0,8±0,21	0,73±0,05	0,48±0,2
Эфиры холестерина, ммоль/л	3,7±0,14	4,0±0,48	4,04±0,42	3,9±0,21	3,9±0,21	4,7±0,16	3,4±0,15	4,9±0,8

сокое (106—147% по отношению к исходному) и более продолжительное (на 9-й день 109%), чем в контроле (101—125% к 5-му дню и 77% на 7-й день), повышение уровня мочевины можно расценивать как проявление усиленного белкового катаболизма, обусловленного необходимостью использовать запасы эндогенного белка для покрытия расходов энергии.

Более высокое, чем в контроле, содержание мочевины в крови новорожденных от больных сахарным диабетом матерей при повышенной экскреции ее с мочой обнаружила Г. П. Полякова (1970), что, по ее мнению, было обусловлено повышением катаболизма белка и возможным влиянием гиперкортицизма.

Полученные нами данные о гормональных и метаболических изменениях у потомства больных сахарным диабетом матерей позволяют считать, что удлинение и усиление у них в раннем неонатальном периоде катаболической фазы обмена веществ вызвано необходимостью мобилизации дополнительных источников энергии для предотвращения энергетического дефицита.

Таким образом, новорожденные от здоровых матерей, располагая более полноценными энергетическими резервами, обладают способностью адекватно реагировать на стрессорные ситуации в раннем неонатальном периоде (рис. 4).

В то же время у потомства женщин, больных сахарным диабетом, неонатальный период проходит под угрозой развития энергетического дефицита, что



4. Новорожденные от здоровой матери (слева) и больной сахарным диабетом (справа) (срок беременности 38 нед).

затрудняет становление реакций адаптации, в результате чего эти дети особенно уязвимы при появлении даже незначительных осложнений. При этом в более неблагоприятных условиях находятся новорожденные от матерей с декомпенсированным во время беременности течением диабета. При сравнительном анализе динамики инсулинемии у новорожденных в зависимости от степени компенсации заболевания у матери в этой группе детей было выявлено более значительное и продолжительное уменьшение содержания в крови ИРИ. Так, после 3-го дня жизни, когда у новорожденных от здоровых матерей адаптация инсулярного аппарата к условиям внеутробного существования уже заканчивается и содержание ИРИ стабилизируется на относительном высоком уровне (на 5-й день 8,24±1,6 мкЕД/мл, на 7-й 9,68±1,2 мкЕД/мл), у новорожденных от матерей с декомпенсированным течением диабета отмечается прогрессирующее снижение концентрации инсулина и к 5—7-му дню содержание этого гормона соответственно составляло 1,3±0,17 и 1,08±0,16 мкЕД/мл. Эти наблюдения свидетельствуют не только о массивном выведении инсулина из организма ребенка, но и о значительном снижении секреторной активности β-клеток его поджелудочной железы.

Если исходить из представления о том, что уменьшение содержания гормонов в организме может быть вызвано как элиминацией гормонов фетоплацентарного происхождения, так и наличием периода относительного покоя эндокринной системы, который необходим для восстановления ее функционального состояния, то выявленная у новорожденных при декомпенсации диабета у матери динамика инсулина указывает на крайне замедленное восстановление резервов островкового аппарата поджелудочной железы

Таблица 12

Содержание мочевины (ммоль/л) в плазме крови новорожденных от здоровых и больных сахарным диабетом матерей

Группа обследованных	День неонатального периода				
	1-й	3-й	5-й	7-й	9-й
Новорожденные от здоровых матерей	6,12±0,5	7,2±0,7	5,82±1,0	4,42±0,7	—
Общая группа от больных матерей	6,89±1,16	9,55±0,56	7,43±0,8	6,9±0,3	7,1±1,0
Новорожденные от матерей с декомпенсированным диабетом	118,0±1,28	9,27±0,75	8,7±0,69	7,5±0,5	7,31±1,12
Новорожденные от матерей с компенсированным диабетом	6,3±0,76	9,48±0,9	8,3±0,92	6,54±1,13	6,7±1,58

и затрудненную перестройку его секреторной активности применительно к повышенным требованиям внеутробного существования ребенка.

Таким образом, декомпенсация сахарного диабета у матери, приводя к значительному перенапряжению секреторной активности β-клеток поджелудочной железы (вплоть до развития относительной инсулиновой недостаточности) плода, обусловливает возникновение нарушений адаптации инсулярного аппарата новорожденных к условиям внеутробного существования, что представляет собой реальную угрозу срыва компенсаторных возможностей у ребенка.

Характерно, что в этот период функциональное состояние надпочечников новорожденных также характеризуется выраженным, но кратковременным уменьшением продукции кортизола. Так, в раннем неонатальном периоде содержание кортизола в крови при декомпенсации сахарного диабета матери уменьшается до 14,5%, в то время как у новорожденных от матерей с компенсированным течением диабета оно составляет 40%, а в контроле — 30% от исходного уровня. Однако к 7—9-му дню после рождения различия в этих показателях нивелируются.

Таким образом, глюкокортикоидная функция надпочечников, не подвергавшаяся в период внутриутробного развития такому перенапряжению, как инсулярный аппарат, стабилизируется независимо от степени компенсации диабета у матери к концу 1-й — началу 2-й недели постнатального периода развития.

Влияние гормональных сдвигов, обусловленных декомпенсацией сахарного диабета у матери, на характер метаболических изменений новорожденных проявляется более значительным, чем в общей группе наблюдений, повышением катаболической направленности обменных процессов. Это вызвано, по-видимому, необходимостью в срочной мобили-

зации энергетических резервов организма (активация процессов липолиза и катаболизма эндогенного белка для усиления процессов глюконеогенеза) в связи с резким снижением уровня гликемии у новорожденных этой группы. Так, средний уровень гликемии у новорожденных при декомпенсации диабета у матери через 3 ч после рождения снизился с 5,9±1,1 до 1,9±±0,2 ммоль/л. Ко 2-му дню жизни он составлял 2,7±0,2 ммоль/л, а к концу первой недели неонатального периода равнялся 3,0—3,2 ммоль/л. Соответствующие показатели в общей группе новорожденных от больных матерей и в контроле составляли 2,3±±0,1; 3,6±0 и 3,2±0,2 ммоль/л, а позднее — 3,4±0,25 и 3,96±±0,28 ммоль/л.

Наряду с этим обнаруженный нами у новорожденных при декомпенсации сахарного диабета у матери ранний, выраженный и продолжительный подъем уровня мочевины, являющийся отражением белкового баланса в организме, также можно рассматривать как свидетельство необходимости использовать для энергообеспечения организма запасы эндогенного белка (табл. 12).

Полученные нами данные об особенностях гормональных и метаболических изменений у плодов и новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, были подтверждены и при клиническом анализе течения периода новорожденности у детей этих групп. У 17 из 30 рожениц с декомпенсированным сахарным диабетом роды прошли без осложнений, однако 7 детей родились в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 1—4 балла), а 10 — в легкой (5—6 баллов). В первые сутки после рождения состояние 7 новорожденных расценивалось как очень тяжелое, 19 — тяжелое и только 4 — средней тяжести. Тяжелое состояние новорожденных клинически проявлялось снижением мышечного тонуса и физиологических рефлексов, синдромом респираторных расстройств, явлениями кардиопатии, нарушениями мозгового кровообращения.

Несмотря на проведение интенсивной терапии и тщательное выхаживание, 3 новорожденных умерли в первые 48 ч после рождения при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности и нарушении мозгового кровообращения, 3 были переведены в больницу (из них у 2 детей выявлены пороки развития). У 8 детей тяжелое состояние сохранялось в течение 3 дней, у 14 — 5—6 дней и у 4 — свыше одной недели. В связи с этим ни один из новорожденных этой группы в течение первой недели жизни не был переведен на грудное вскармливание (как поступают при удовлетворительном состоянии ребенка).

Кроме того, характерной особенностью постнатального развития потомства матерей с декомпенсированным во время беременности сахарным диабетом можно считать длительное сохраняющееся уменьшение массы тела и замедленное его восстановление.

Согласно полученным нами данным, у 16 новорожденных масса тела уменьшалась в течение 4—6 дней, у 7 детей — 7—8 дней и у 2 — свыше 10 дней. При этом к концу 2-й недели постнаталь-

ного периода восстановление массы тела до исходной наблюдалось только у 4 детей.

В аналогичной по количеству группе детей от матерей с низким уровнем гликемии во время беременности осложнения родового акта встретились у 8. Состояние детей в момент рождения по шкале Апгара было оценено следующим образом: у 5 новорожденных 5—6 баллов, у остальных 7 баллов и более. Во время первого осмотра педиатра отмечено тяжелое состояние у 8 новорожденных, средней тяжести — у 5.

Что касается динамики массы тела у новорожденных, матери которых во время беременности страдали компенсированным диабетом, то у 15 из них уменьшение массы тела продолжалось в течение 3 дней, у 10 — 4—6, у 3 — 7—8 и у 2 — до 10 дней. Восстановление массы тела до исходного уровня у 8 новорожденных было отмечено в течение первых 10 дней неонатального периода, у 15 — к концу 2-й недели; 7 новорожденных были выписаны на 15—16-й день с не полностью восстановленной массой тела.

Анализ изложенных выше результатов исследований позволяет сделать вывод о том, что для гормональных изменений у беременных, больных сахарным диабетом, наиболее характерно высокое содержание ИРИ, в 2 раза превышающее таковое у здоровых беременных. Наряду с этим отмечается сравнительно небольшое повышение уровня гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы, которое составляет для АКТГ 166,7% и для кортизола 117,3% (в контроле 100%).

Функциональное состояние важнейшей адаптационной системы организма — симпатико-адреналовой — у беременных, больных сахарным диабетом, характеризуется высокой активностью биосинтеза КА на ранних его этапах и незначительным преобладанием относительной активности адренергического звена.

Значительная напряженность у беременных, больных сахарным диабетом, биосинтеза КА на ранних его этапах создает реальную угрозу истощения резервов САС, о чем свидетельствуют выявленные нами достоверное снижение концентрации предшественника катехоламинов — ДОФА и уменьшение коэффициента ДОФА/А+ +НА+ДА (40,5% при 100% в контроле). Согласно наблюдениям Г. Г. Алексеевой и соавт. (1978), С. В. Уголевой и соавт. (1982) и других исследователей, отсутствие значительного повышения секреторной активности контринсулярных гормонов при неосложненном диабете наиболее часто встречается в стадии компенсации заболевания.

Однако, как показали наши исследования, при беременности, которая является дополнительной нагрузкой для организма больных, достигнутая относительная компенсация углеводного обмена не обеспечивает стойкой нормализации остальных видов обмена. Об этом можно судить по выявленной высокой напряженности биосинтеза КА на ранних его этапах, сниженному синтезу белка, изменению липидограмм (повышение уровня всех липидных фракций, особенно ТГ, эфиров холестерина и СЖК).

Значительная лабильность гомеостаза при появлении даже сравнительно нетяжелых осложнений может легко привести к состоянию декомпенсации. В связи с этим необходим более строгий подход к оценке степени компенсации сахарного диабета у беременных, исходя из нормализации не только углеводного, но и других видов обмена веществ, в первую очередь липидного. Таким образом, должно быть расширено само понятие «компенсация диабета у беременных».

При сравнительном анализе гормональных и метаболических изменений у беременных с различной тяжестью заболевания обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных с более легким течением диабета, который можно компенсировать без применения инсулина, наряду с менее выраженной, чем при ИЗД, инсулинемией (75% по отношению к принятому за 100% уровню ИРИ у беременных с ИЗД) и значительной, хотя и недостоверно повышенной секрецией С-пептида (223% у беременных с ИНЗД и 100% при ИЗД) были выявлены заметно более высокая концентрация СТГ (283%), АКТГ (160%) и снижение активности биосинтеза КА на отдельных этапах, особенно трансформации НА в А. Об этом, помимо более низкой экскреции с мочой А, свидетельствует и снижение относительной активности адренергического звена САС.

По мнению А. М. Утевского и В. О. Осинской (1977), при возникновении внезапной реакции со стороны КА наблюдается изменение внутрисистемного коэффициента за счет преобладания адренергического влияния, однако при длительно сохраняющихся стрессовых ситуациях через некоторое время происходят ослабление гормонального и активация медиаторного звена САС.

Можно полагать, что длительно действующим стрессорным фактором у беременных с ИНЗД является нерезко выраженная, но полностью не устраненная с помощью диеты инсулиновая недостаточность.

Таким образом, полученные результаты можно рассматривать как следствие большей мобильности адаптивных реакций, а также более выраженной, чем у получающих инсулин беременных, необходимости в компенсаторной мобилизации контринсулярных липолитических гормонов, направленной на предотвращение энергетического дисбаланса, обусловленного нарушением утилизации глюкозы в условиях относительной инсулиновой недостаточности. В связи с этим, учитывая повышенные требования, предъявляемые к организму беременных, а также необходимость добиваться при беременности всесторонней метаболической компенсации диабета, целесообразно проводить адекватную инсулинотерапию даже при легком течении заболевания.

При анализе гормональных изменений у больных сахарным диабетом в конце беременности и во втором периоде неосложненных родов установлено, что под влиянием родового стресса у обследованных больных заметно повышается уровень ИРИ (181% во время родов по сравнению со 100% при беременности) и отмечаются

небольшие изменения концентрации гормонов гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой системы. Так, у больных сахарным диабетом уровень СТГ по сравнению с таковым при беременности повышается во время родов на 37%, АКТГ и НА — на 10%, а содержание в крови А остается практически без изменений. В то же время у женщин контрольной группы при наличии более стабильного уровня ИРИ (128%) отмечена значительная активация САС (содержание А во время родов по сравнению с таковым при беременности увеличилось почти в 2, а НА — в $1^1/_2$ раза). Одновременно наблюдалось повышение в $1^1/_2$ раза уровня АКТГ.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить у больных сахарным диабетом значительно менее выраженную, чем у здоровых женщин, реакцию на родовой стресс со стороны гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем.

Выявленная нами у беременных, больных сахарным диабетом, инертность важнейших адаптационных систем организма объясняет парадоксальное, на первый взгляд, более низкое, чем у здоровых рожениц, содержание во время родов контринсулярных гормонов. При этом уровень С-пептида, характеризующий резервы инсулярного аппарата и величину остаточной секреции инсулина, при ИЗД составлял 83%, при НИЗД — 105% (по отношению к 100% в контроле).

Эти соотношения хорошо иллюстрируют характерную для больных сахарным диабетом общую закономерность: в ответ на снижение чувствительности тканей к инсулину (относительная инсулиновая недостаточность) у больных с легким течением диабета в течение определенного времени компенсаторно повышается активность β-клеток поджелудочной железы, в то время как по мере увеличения тяжести и длительности заболевания резервные возможности инсулярного аппарата больных истощаются. В результате этого к ослаблению действия инсулина присоединяется его недостаточная секреция (абсолюная инсулиновая недостаточность).

Такой вывод подтверждают результаты сравнительного анализа индексов ИРИ/глюкоза и С-пептид/глюкоза. У рожениц с более тяжелым течением диабета эти коэффииценты составляли $0{,}33\pm\pm0{,}098$ и $0{,}011\pm0{,}003$, в то время как при ИНЗД они были равны $0{,}26\pm0{,}087$ и $0{,}054\pm0{,}015$. Таким образом, у рожениц с тяжелым и среднетяжелым течением диабета остаточная секреция инсулина на единицу гликемии была в 5 раз ниже, чем при легком течении заболевания.

Обусловленное развитием инсулиновой недостаточности ограничение возможности использовать глюкозу как основной источник энергии создает угрозу нарушения энергетического баланса рожениц, больных сахарным диабетом, и обусловливает необходимость срочного переключения тканевой энергетики с углеводного на жировой и белковый обмен. В этих условиях особенно важное зна-

чение приобретает такое изменение эндокринных взаимоотношений, при которых на первый план выступает повышенная активность липолитических гормонов. Биологическая целесообразность таких взаимоотношений очевидна, так как она направлена на мобилизацию энергетических резервов организма в условиях напряжения.

Однако у обследованных нами больных сахарным диабетом рожениц наряду с несколько более высокой (на 33%) активностью α-клеток и незначительно повышенной секрецией кортикотропина (114,4%), а также тесно связанного с ним кортизола (114,5%), было отмечено сниженнное содержание СТГ гипофиза (88,3%).

Нами был обнаружен также более низкий, чем у здоровых рожениц, уровень в крови А (при ИЗД — 58%) и НА (52%). При этом относительная активность адренергического звена САС практически была равна таковой в контроле.

Таким образом, выявленная нами у рожениц, больных сахарным диабетом, инсулиновая недостаточность не сопровождается выраженной компенсаторной активацией контринсулярных гормонов, низкий уровень которых тормозит адаптивный синтез соответствующих ферментов и тем самым препятствует соответствующей перестройке метаболизма, что, естественно, накладывает отпечаток и на изменение метаболизма.

В связи с тем что из-за значительной лабильности показателей углеводного обмена выявить закономерности в реакции гликемического профиля беременных, больных сахарным диабетом, на развитие родовой деятельности невозможно, мы проанализировали в основной и контрольной группах динамику изменений липидного обмена во время беременности и в родах. При анализе липидного обмена наиболее выраженная реакция на развитие родовой деятельности была отмечена со стороны самой лабильной из липидных фракций — СЖК, уровень которых по сравнению с таковым во время беременности повысился у здоровых рожениц на 37%, а у больных сахарным диабетом — на 25%. Это привело к тому, что существовавшие между исследуемой и контрольной группами беременных небольшие различия в содержании СЖК (0,64±±0,03 г/л при сахарном диабете и 0,57±0,03 г/л в контроле) во время родов практически нивелировались (соответственно 0,8±±0,03 и 0,78±0,04 г/л).

Значение мобилизации СЖК для организма при стрессовых ситуациях трудно переоценить. СЖК даже в условиях инсулиновой недостаточности хорошо усваиваются мышечной тканью, и при их последующем окислении происходит эффективная аккумуляция энергии в виде макроэргических связей АТФ. Кроме того, мобилизация резервов СЖК вследствие их быстрого метаболизма (период полураспада СЖК равен всего 2 мин) может произойти очень быстро.

Таким образом, более выраженная у здоровых женщин возможность активации процессов липолиза в родах приводит к созданию у них как бы запасного энергетического фонда, что облегчает воз-

никновение реакций адаптации к возникшим во время родов осложнениям, в то время как при сахарном диабете такая способность снижена. Это приводит к быстрому истощению организма рожениц, больных сахарным диабетом, частому развитию у них слабости родовой деятельности, особенно слабости потуг, что крайне неблагоприятно сказывается на состоянии плода и исходе родов. Наиболее вероятным объяснением выявленной у больных сахарным диабетом рожениц инертности важнейших контринсулярных систем организма можно считать их истощение, вызванное продолжительным повышением их функциональной активности в условиях длительно существующего эндогенного стресса, каким у больных сахарным диабетом является инсулиновая недостаточность. В то же время у этих рожениц необходимость в компенсаторной активации контринсулярных липолитических влияний для поддержания гомеостаза и предупреждения энергетического дефицита в условиях родового стресса даже при неосложненных родах очень велика.

В связи с этим истощение функциональных резервов контринсулярных систем приводит к тому, что под действием любого дополнительного стресса могут произойти выраженные нарушения гомеостаза. Этим объясняется значительная частота аномалий родовой деятельности и декомпенсации диабета во время родов, что в свою очередь неблагоприятно влияет на состояние матери и плода. Вследствие этого наряду с основным требованием акушерской диабетологии — строжайшей компенсацией диабета в течение всей беременности — при родоразрешении больных сахарным диабетом следует учитывать то обстоятельство, что возникшие в родах осложнения, которые организм здоровых рожениц легко преодолевает, могут оказаться непосильными для больных. Это обусловливает необходимость выработки четко продуманного плана и максимально бережного ведения родов, строжайшего наблюдения за уровнем гликемии у рожениц, с тем чтобы своевременно провести его коррекцию.

Известно, что становление приспособительных реакций организма плода в значительной мере обусловлено состоянием его эндокринных отношений. Давно установлено наличие у плодов от больных сахарным диабетом матерей гиперактивности их инсулярного аппарата. Это заключение в основном базировалось на результатах патоморфологических исследований, при которых были выявлены гипертрофия и гиперплазия β-клеток поджелудочной железы. Однако обнаруживаемые на вскрытии изменения возникают обычно в организме тяжелобольных детей. В связи с этим методически более правильно изучать секреторную активность островкового аппарата у плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии.

Результаты проведенного нами комплексного определения уровня различных гормонов подтвердили мнение о том, что наиболее характерным эндокринным изменением у плодов от больных сахарным диабетом матерей, рожденных без асфиксии при неослож-

ненных родах через естественные родовые пути, следует считать высокую секреторную активность их инсулярного аппарата. Об этом, помимо высокого содержания в пуповинной крови ИРИ (419% при ИЗД и 264% при ИНЗД), свидетельствуют также повышенная концентрация С-пептида (409 и 120%) и достоверно более высокие, чем в контроле, инсулиноглюкозный и С-пептидно-глюкозный индексы.

Проведенный нами сравнительный анализ функциональной активности инсулярного аппарата матери и плода позволил установить в контрольной группе преобладание секреторной активности матери (коэффициенты мать/плод по ИРИ и С-пептиду составляли соответственно 1,14 и 2,85). Это позволило предположить, что к моменту рождения β-клетки поджелудочной железы здоровых плодов находятся в состоянии относительного покоя.

В то же время выраженная гипергликемия, свойственная беременным, больным сахарным диабетом, является тем раздражителем, под влиянием которого наступает преждевременное созревание β-клеток и развивается индуцированная гиперактивность инсулярного аппарата плода, в результате чего уровень ИРИ в пуповинной крови плодов становится более высоким, чем у больных сахарным диабетом матерей. Таким образом, выявленная у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, гиперактивность инсулярного аппарата является одним из адаптивных механизмов, обеспечивающих поддержание стабильного гомеостаза в условиях более высокого, чем у здоровых плодов, трансплацентарного перехода глюкозы от матери к плоду.

Однако длительно существующая гиперсекреция инсулина в конечном итоге может привести к истощению секреторных резервов β-клеток поджелудочной железы ребенка. Кроме того, в определенных условиях при активно функционирующем инсулярном аппарате плода нельзя исключить появления у него относительного дефицита глюкозы, а следовательно, и выраженного нарушения энергетического баланса. Естественной защитой организма в подобных условиях является компенсаторная активация функции гормонов-антагонистов, которые, усиливая синтез необходимых ферментов, обеспечивают мобилизацию энергетических резервов, повышают уровень глюкозы и тем самым способствуют поддержанию энергетического гомеостаза у плода.

От того, насколько быстро могут быть мобилизованы адаптивные гормональные резервы организма плода в ответ на воздействие того или иного стрессорного фактора, в конечном итоге зависит полноценность и мобильность его процессов адаптации. Известно, что в отличие от плодов здоровых матерей потомство от женщин, больных сахарным диабетом, к моменту рождения подвергается двойному стрессорному воздействию: эндогенного метаболического стресса, обусловленного гормонально-метаболическими сдвигами в организме больной сахарным диабетом матери, и родового акта. Реакцию плода на эндогенный метаболический стресс различной степени выраженности мы исследовали путем

проведения сравнительного анализа гормональных изменений у плодов, рожденных при одинаковой акушерской ситуации (неосложненные роды через естественные родовые пути) от матерей с тяжелым и легким течением заболевания.

Было установлено, что у плодов от матерей, больных ИЗД, функциональное состояние их контринсулярной системы характеризовалось наряду с выраженным напряжением секреторной активности β-клеток поджелудочной железы сравнительно небольшим повышением уровня гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы и относительно небольшим уменьшением концентрации глюкагона. Так, содержание СТГ в пуповинной крови плодов при ИЗД матери практически не отличалось от такового в контрольной группе, уровень АКТГ и кортизола был слегка повышен (114 и 128%).

В то же время при исследовании функционального состояния наиболее быстро реагирующей адаптационной системы организма — симпатико-адреналовой — не было выявлено существенных различий в содержании А у плодов от здоровых и больных ИЗД матерей, а величина коэффициента А/НА составляла 1,59 (в контроле 1,43). Поскольку плацентарный барьер почти непроходим для СТГ и АКТГ, можно считать, что выявленные изменения в основном отражают состояние компенсаторных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы самого плода. При этом отношение содержания инсулина к суммарному уровню контринсулярных гормонов у плодов от матерей с ИЗД был в 3,6 раза выше, чем в контроле. Это можно рассматривать как свидетельство отставания компенсаторной активности контринсулярной системы у плодов от матерей, больных ИЗД.

Если исходить из концепции О. И. Савченкова и К. С. Лобынцева (1980) о том, что длительное воздействие нарушений гомеостаза приводит к неравномерному созреванию различных органов и систем плода, то можно предположить, что при сахарном диабете матери наблюдается раннее созревание β-клеток поджелудочной железы плода и относительная функциональная незрелость их контринсулярной системы. Это в свою очередь может оказать существенное влияние на процессы адаптации у новорожденных.

В тесной зависимости с данными, полученными при гормональных исследованиях, находились и результаты изучения у плодов от больных сахарным диабетом матерей особенностей углеводного, липидного и других видов обмена веществ. Если уровень гликемии в пуповинной крови плодов от матерей, больных ИЗД, незначительно отличался от такого в контрольной группе, то для состояния их липидного спектра было характерно высокое содержание ТГ (146%). Для объяснения выявленной у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, гипертриглицеридемии было выдвинуто предположение [Szabo, Szabo, 1974] о возможном массивном трансплацентарном переходе СЖК от матери к плоду, в результате чего плод получает достаточное количество необходимого материала для ускоренного синтеза ТГ.

Не исключая такой возможности (нами было выявлено наличие прямой корреляционной зависимости — R=0,65 — между содержанием СЖК в крови матери и плода), мы тем не менее считаем, что основным фактором в генезе выявленного у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, повышенного содержания ТГ является заметная активация у них процессов липосинтеза, обусловленная анаболическим эффектом фетального инсулина. Об изменении липидного обмена у плода в сторону липосинтеза свидетельствует прежде всего низкое содержание СЖК, уровень которых обычно является показателем равновесия процессов липосинтеза и липолиза.

Аналогичная тенденция, подтверждающая преобладание анаболического влияния инсулина на обменные процессы плода, была нами выявлена также и при изучении обмена аминокислот. Было установлено, что при сахарном диабете концентрация в пуповинной крови плода свободных аминокислот снижается, но при этом отмечается повышение коэффициента аминокислоты плода/вод, что свидетельствует об их активной утилизации в фетальном организме. Эти особенности не являются отражением метаболических изменений в организме рожениц, так как у больных ИЗД отмечались более низкая, чем в контроле, утилизация аминокислот и более достоверное повышение интенсивности липолитических процессов.

Таким образом, можно сделать вывод, что гормональные и метаболические изменения у плодов от матерей с ИЗД характеризуются преобладанием инсулярных влияний, которые не сопровождаются адекватной активацией контринсулярной системы. Отсутствие у плодов матерей, больных сахарным диабетом, сбалансированной реакции на различные стрессовые ситуации, обусловливает особую уязвимость этих детей в случае появления даже незначительных осложнений во время родов. Это обстоятельство необходимо учитывать при родоразрешении беременных, больных сахарным диабетом, а также при проведении реанимационных и лечебных мероприятий у их детей.

В то же время у плодов от матерей с легким течением заболевания, компенсируемым без применения инсулинотерапии, на фоне сниженного по сравнению с предыдущей группой содержания ИРИ было отмечено несколько более выраженное повышение уровня всех исследованных нами гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы (СТГ 134%, АКТГ 110% и К 108,4%). Логично предположить, что повышенная концентрация исследуемых гормонов у плодов при ИНЗД матери является проявлением большей подвижности их адаптационной контринсулярной системы. Однако в таком случае можно было бы ожидать и повышения в этой группе реактивности САС.

Однако, как показали результаты проведенных исследований, при легких формах диабета матери отмечается уменьшение содержания в пуповинной крови КА и менее выраженное, чем при ИЗД, преобладание адренергических влияний. Из этого следует, что

выявленное нами у плодов от матерей с легким течением диабета относительное повышение секреторной активности гипофизарно-надпочечниковых гормонов обусловлено, по-видимому, не столько более активной их реакцией, сколько действием какого-то дополнительного эндогенного раздражителя. Существует общепринятое мнение, что стимулятором секреторной активности контринсулярных гормонов является не сам инсулин, а обусловленное его влиянием снижение уровня гликемии. Если исходить из этого мнения и сопоставить содержание глюкозы в пуповинной крови плодов контрольной (4,3±0,39 ммоль/л) и исследуемой (4,9±0,41 ммоль/л при ИЗД и 3,8±0,2 ммоль/л при ИНЗД матери) групп, то не исключена возможность, что таким стрессорным фактором у плодов от матерей с ИНЗД является относительное снижение у них уровня глюкозы либо влияние поступающих от матери СЖК. При этом, как показали исследования А. М. Утевского и В. О. Осинской (1977), долго сохраняющееся нерезко выраженное снижение уровня глюкозы в организме может способствовать подавлению адренергического влияния САС.

Известно, что биологическая роль углеводов в организме определяется прежде всего их энергетической функцией. В связи с этим наличие у плодов от матерей с ИНЗД даже относительной гипогликемии, обусловленной повышенной реактивностью их инсулярного аппарата при поступлении от матери сравнительно небольшого количества глюкозы, может способствовать нарушению энергетического баланса, что приводит к более выраженному компенсаторному повышению у этих детей функции гипофизарно-надпочечниковой системы.

Таким образом, развившаяся у плодов при сахарном диабете матери повышенная активность их инсулярного аппарата независимо от выраженности гормональных и метаболических изменений в организме больной матери представляет собой реальную угрозу нарушения энергетического гомеостаза плода. При тяжелом течении диабета у матери это обусловлено сниженной реактивностью фетальной контринсулярной системы, а при легком — стрессорным воздействием относительной гипогликемии или нарушений липидного обмена у матери.

В связи с этим мы считали необходимым проведение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития гиперфункции инсулярного аппарата плода. Это может быть достигнуто в первую очередь путем заблаговременной (до наступления или в первые недели беременности) полной метаболической компенсации заболевания у матери с применением адекватной инсулинотерапии даже при легких формах диабета.

Получив подтверждение высокой активности инсулярного аппарата поджелудочной железы плода при сахарном диабете матери и рассматривая родовой акт как стрессовую для плода ситуацию, мы предположили, что по тому, насколько сбалансированным будет состояние инсулярной и контринсулярной систем у плодов от больных сахарным диабетом матерей в ответ на воздействие

родового стресса, можно прогнозировать полноценность или инертность их адаптивных реакций.

Как показал приведенный нами сравнительный анализ гормонального статуса плодов от матерей с приблизительно одинаковой тяжестью диабета, у плодов, родившихся через естественные родовые пути и извлеченных при плановом кесаревом сечении, в ответ на родовой стресс были выявлены выраженные изменения только в содержании глюкокортикоидов. На уровень остальных исследуемых гормонов плода родовой стресс существенного влияния не оказывал. В то же время содержание А в пуповинной крови плодов при родоразрешении через естественные родовые пути было даже несколько ниже, чем при абдоминальном (соответственно 6,39±1,55 и 9,32±2,98 мкг/л).

Из изложенного выше следует, что для потомства женщин, больных сахарным диабетом, характерна выраженная инертность гормональных регуляторных систем, которая обусловливает отсутствие адекватной реакции на действие даже такого мощного стрессорного фактора, каким является для плода родовой акт.

Выявленная нами гипореактивность гормональных систем плода, обеспечивающих становление неспецифических адаптивных реакций организма, отчетливо проявилась и в родах, осложнившихся развитием острой внутриутробной гипоксии плода. Наличие у плодов при сахарном диабете матери легкой степени асфиксии приводит к развитию компенсаторного усилия функции гипофизарно-надпочечниковой системы и САС, а также к снижению секреторной активности инсулярного аппарата. В условиях развившейся кислородной недостаточности такие изменения являются биологически целесообразными, так как способствуют активации процессов липолиза, направленных на мобилизацию новых энергетических источников и более рациональное использование запасов глюкозы.

Такая закономерность подтверждается и при анализе липидного спектра плодов, родившихся в состоянии легкой асфиксии, у которых наблюдается достоверное увеличение содержания в крови СЖК. Однако выраженность этих реакций у плодов больных матерей по сравнению с потомством здоровых очень невелика. Так, если у здоровых плодов, по данным литературы, в ответ на развитие гипоксии содержание СТГ в пуповинной крови увеличивается в 2 раза, кортизола — на 42%, КА — в несколько раз, то при сахарном диабете матери уровень кортизола повышается всего на 10%, адреналина — на 34%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие острой интранатальной гипоксии у плода нередко является следствием гормональных и метаболических нарушений у больных сахарным диабетом рожениц. Влияние поражения сосудов при сахарном диабете на гормональные и метаболические изменения рожениц проявляется снижением у них активности инсулярного аппарата и гипофизарно-надпочечниковой системы. Увеличение биосинтеза КА и усиление адренергических влияний можно рассматривать

как компенсаторную реакцию САС на развитие абсолютной инсулиновой недостаточности. Отмечены также значительные нарушения липидного обмена — повышение уровня холестерина и фосфолипидов, принимающих участие в формировании диабетической ангиопатии. Характерной особенностью гормональных изменений у плодов от матерей с диабетической микроангиопатией является патогенетическая связь этих изменений с хронической внутриутробной гипоксией.

К наиболее выраженным качественным гормональным и метаболическим нарушениям у плодов приводит декомпенсация диабета матери во время беременности. Развивающаяся у таких плодов под влиянием длительного метаболического стресса активация ряда гормональных систем, особенно инсулярного аппарата, тем не менее не может обеспечить сохранение необходимого уровня гомеостаза. Доказательством этого могут служить усиление катаболической направленности обменных процессов плода, выражающееся в высоком уровне гликемии, увеличении суммарной концентрации свободных аминокислот, наличии выраженных процессов трансминерализации, гипопротеинемии, повышении уровня СЖК, а также нарастающая угроза развития гиперосмолярного состояния.

Это позволяет сделать вывод о снижении у таких плодов биологического действия фетального инсулина и о развитии у них относительной инсулиновой недостаточности. На основании полученных данных можно отнести этих детей в группу высокого риска как в отношении нарушения у них процессов анте- и постнатальной адаптации, так в отношении угрозы развития эндокринопатий в последующие годы.

Необходимо отметить, что нормализация гликемии у матери способствует улучшению ряда гормональных и метаболических показателей у плода. Однако выявленные на этом фоне изменения липидного состава крови плода (содержание СЖК и ТГ при компенсации диабета матери составляло 0,27±0,03 г/л и 0,7±±0,1 ммоль/л, в контрольной группе 0,2±0,01 г/л и 0,46±±0,03 ммоль/л) обусловливают необходимость при оценке степени компенсации диабета беременных ориентироваться в первую очередь на показатели липидного состава.

Развивающиеся внутриутробно у потомства больных сахарным диабетом матерей гормональные и метаболические сдвиги оказывают существенное влияние на состояние детей в постнатальном периоде. Как было установлено, в первые дни после рождения для новорожденных от матерей с сахарным диабетом характерно высокое содержание ИРИ, которое затем сменяется выраженным и длительным его уменьшением.

Вопреки мнению Х. Бибергайля (1977), а также Cole и соавт. (1970), полагавших, что истинная гиперактивность β-клеток поджелудочной железы свойственна не только плодам, но и новорожденным от матерей, больных сахарным диабетом, мы рассматриваем повышение уровня инсулина в раннем неонатальном периоде

как проявление следовой реакции, инертности перенапряженного еще при внутриутробном развитии инсулярного аппарата плода. Подтверждением такой точки зрения является наличие последующего продолжительного и выраженного спада инсулярной активности поджелудочной железы плода, после которого уровень инсулина у новорожденных от матерей с сахарным диабетом стабилизируется на относительно низком уровне. При этом, согласно полученным нами данным, выраженное компенсаторное увеличение глюкокортикоидной активности надпочечников развивается только к концу первой недели неонатального периода, что по времени совпадает с вторичным подъемом уровня ИРИ.

В то же время, несмотря на выявленную нами у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, повышенную активность биосинтеза катехоламинов на ранних его этапах, возникновение у них гормонально-медиаторной диссоциации САС с преобладанием относительной активности ее симпатического звена снижает гомеостатический эффект действия этой важнейшей адаптационной системы организма.

Таким образом, преобладающее у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, в первые дни неонатального периода инсулярное влияние не уравновешивается соответствующей компенсаторной активацией контринсулярных систем. В связи с прекращением поступления от матери к плоду глюкозы и увеличением затрат энергии новорожденным такое состояние приводит к быстрому истощению у него запасов гликогена и значительному снижению уровня гликемии, вследствие чего возникает реальная опасность нарушения энергетического баланса в организме.

Для предотвращения энергетического дефицита возникает необходимость в срочной мобилизации дополнительных источников энергии (усиление процессов липолиза и катаболизма эндогенного белка для повышения гликонеогенеза). Этими явлениями можно объяснить выявленную нами у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, изменение общей динамической направленности обменных процессов с преимущественно анаболической (у плода) к катаболической (у новорожденного) реакцией. Подтверждением этого является возникающее вскоре после рождения ребенка повышение уровня СЖК и мочевины.

Однако нерезко выраженный и кратковременный подъем уровня СЖК, который следует рассматривать как основной энергетический резерв организма, недостаточен для того, чтобы в должной мере и в течение продолжительного времени удовлетворять повышенные энергетические потребности организма новорожденного. В связи с этим ранний неонатальный период у детей больных сахарным диабетом матерей проходит под угрозой возникновения энергетического дефицита. В особо неблагоприятных условиях при этом находятся дети, матери которых во время беременности страдали декомпенсированным сахарным диабетом. Развившаяся у этих детей под влиянием метаболического стресса еще во внутриутробном периоде напряженная функциональная активность ряда

гормональных систем не может обеспечить необходимого уровня гомеостаза. В результате у плода ослабляется биологическое действие инсулина (возникает относительная инсулиновая недостаточность). В особо тяжелых случаях нельзя исключить и возможности развития абсолютной инсулиновой недостаточности.

Все эти многочисленные изменения снижают анаболическую направленность обменных процессов плода, показателем чего наряду с более высоким уровнем гипергликемии может служить повышение активности процессов липолиза и катаболической фазы белкового обмена, а также появление выраженной трансминерализации, в результате чего увеличивается опасность развития гиперосмолярного синдрома.

Таким образом, при декомпенсации сахарного диабета у матери уже к моменту рождения ребенка могут снизиться энергетические резервы его организма. В этих условиях влияние даже нерезко выраженных изменений, свойственных периоду новорожденности детей от матерей с неосложненным течением диабета, могут явиться тяжелой нагрузкой для этих новорожденных. В то же время при декомпенсации сахарного диабета у матери гормональные и метаболические нарушения плода выражены в значительной степени. При компенсированном заболевании они хотя и приближаются к соответствующим показателям у детей контрольной группы, но не идентичны им.

Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что для снижения перинатальной смертности и частоты перинатальной патологии у потомства матерей, больных сахарным диабетом, необходимо стремиться к нормализации не только углеводного, но и остальных видов обмена веществ. При беременности понятие «компенсация диабета» должно восприниматься как синоним понятия «нормализация всех видов обмена у беременной» еще в прогестационном периоде.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили прийти к заключению о том, что наиболее характерной чертой гормональных и метаболических изменений плодов от матерей с неосложненным течением сахарного диабета является функциональная дезорганизация важнейших регуляторных систем, которая обусловливает неравномерное созревание органов и функциональных систем плода, замедляет и затрудняет процесс анте-, интра- и постнатальной адаптации и нередко создает угрозу развития энергетического дефицита у плода.

Следует отметить, что в связи с наличием у плода дефицита компенсаторных резервов появление более серьезных акушерских или диабетических осложнений приводит, как правило, к быстрому и значительному угнетению активности адаптивных гормональных систем плода, а при выраженной декомпенсации сахарного диабета матери — к развитию у него относительной инсулиновой недостаточности. Обусловленные этими факторами срывы адаптации плода следует считать одним из основных моментов в патогенезе диабетической фетопатии.

ГЛАВА 3. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

Антенатальная гибель плода

При изучении влияния сахарного диабета матери на состояние плода и новорожденного уже давно было обращено внимание на целый ряд особенностей, отличающих таких детей от потомства здоровых матерей. К ним относятся высокая частота перинатальной смерности и пороков развития, большая масса, характерные черты внешнего облика и осложненное течение периода новорожденности. Весь этот комплекс Kloos (1951) предложил объединить под названием «диабетическая эмбриопатия», а Worm (1955) — «диабетическая фетопатия».

Клинические особенности диабетической фетопатии были многократно описаны во всех исследованиях, посвященных проблеме «сахарный диабет и беременность». В то же время патогенез диабетической фетопатии изучен в значительно меньшей степени.

Известно, что самым тяжелым проявлением диабетической фетопатии является антенатальная гибель плода, которая составляет в среднем $^1/_2$ всех случаев перинатальной смерности при сахарном диабете матери. Кроме того, антенатальная гибель плода у больных сахарным диабетом представляет собой проявление диабетической фетопатии в наиболее чистом ее виде, так как в большинстве случаев она обусловлена эндогенными нарушениями в организме самого плода, вызванными генетическими дефектами либо влиянием осложнений беременности или диабета матери.

В то же время гибель плодов в интра- или неонатальном периоде в ряде случаев связана с влиянием определенных экзогенных факторов (например, ошибки при ведении беременности и родов, неадекватная терапия в период новорожденности и т. д.). В связи с этим выявление факторов, наиболее часто сопутствующих антенатальной гибели плода, представляет для современной акушерской диабетологии особый интерес, так как в результате таких исследований может быть уточнено представление о патогенезе диабетической фетопатии. Более точное знание патогенеза диабетической фетопатии и возможность объективной оценки прогностической значимости особенностей течения и осложнений беременности и диабета у этих беременных важны при выработке обоснованной акушерской и диабетологической тактики в каждом конкретном случае. Они позволят с новых позиций осмыслить и, возможно, пересмотреть ряд установок в системе организации помощи женщинам, больным сахарным диабетом, и их детям. Кроме того, научный анализ течения беременности и сахарного диабета дает возможность прогнозировать исходы родов для плода и послужит основой для выделения среди беременных, больных

сахарным диабетом, групп наиболее высокого риска в отношении развития перинатальной патологии.

Учитывая сказанное выше, мы поставили перед собой цель разработать систему клинического прогнозирования вероятности антенатальной гибели детей при сахарном диабете матери, приемлемую для использования в общей сети родовспомогательных учреждений, не располагающих еще в настоящее время возможностью применять электронно-вычислительные машины и производить своевременную правильную расшифровку результатов сложных лабораторных и функциональных исследований. С этой целью нами проведен анализ 695 историй болезни женщин с ИЗД, родоразрешение которых произведено в специализированном по сахарному диабету акушерском отделении за период с 1967 по 1980 г., а также 153 истории беременных с ГИЗД.

Первым этапом в разработке системы прогнозирования любого осложнения является отбор тех признаков, которые могут указывать на возможность появления этого осложнения. На основе собственных наблюдений и имеющихся данных литературы нами была разработана карта обследования беременной, больной сахарным диабетом, включающая сведения, полученные при сборе анамнеза и клиническом обследовании в динамике. В процессе работы был выделен ряд симптомов, наиболее часто встречающихся при беременности, осложненной антенатальной гибелью детей.

В окончательном варианте подвергались анализу следующие особенности течения беременности: 1) угроза прерывания беременности в ранние и поздние сроки; 2) многоводие; 3) наличие острой и хронической инфекции мочевых путей; 4) поздний токсикоз беременных. При этом с целью более точного определения прогностической значимости основных проявлений нефропатии — гипертензии и протеинурии — каждый из двух симптомов анализировали отдельно.

При характеристике и анализе течения сахарного диабета принимали во внимание следующее: 1) принадлежность беременных к определенному классу (по классификации Уайта) (см. главу I), что позволяло одновременно учитывать продолжительность заболевания, возраст женщины при выявлении диабета и наличие у нее диабетической ретино- или нефропатии; 2) наличие кетоацидоза в ранние или поздние сроки беременности; 3) наличие гипогликемических состояний в ранней или поздней стадии беременности; 4) наличие сосудистых осложнений диабета; 5) степень компенсации сахарного диабета во время беременности.

Поскольку у 38% от общего числа обследованных больных определение уровня гликемии во время беременности проводили нерегулярно в связи с поздним поступлением под наблюдение, мы провели интересующий нас анализ течения и исхода беременности в двух вариантах: I вариант — анализ течения и исхода беременности у 695 больных ИЗД без учета уровня их гликемии во время беременности», II вариант — проанализированы течение и исход беременности у 427 больных ИЗД, у которых мы располагали

достаточно точными сведениями о динамике показателей их углеводного обмена в течение всей беременности и могли судить о степени компенсации их заболевания.

Отбор признаков, имеющих наибольшую прогностическую ценность, проводили на основе информационно-вероятностной логики, согласно которой наиболее частым критерием для отбора прогностически ценных (информативных) признаков является вероятность их выявления при данном заболевании. Однако сама по себе вероятность наличия того или иного признака не является критерием его важности, так как этот признак может с приблизительно равной частотой встречаться и при других заболеваниях того же класса. В связи с этим дополнительно было введено понятие важности признака как количества информации, содержащегося в данном признаке относительно исследуемого состояния (данного заболевания), — информационная мера, или информационный вес, признака [Быховский М. Л. и др., 1961].

Краткое схематическое изложение хода исследований. Приводим обозначения, использованные в процессе вычислений:

- Si — признак (осложнение), информационную меру которого требуется установить;
- Bj — исследуемое состояние или заболевание (в данном случае беременность, закончившаяся гибелью плода);
- P(Si) — вероятность наличия признака Si в общей совокупности наблюдений — полная вероятность признака Si;
- P(Si/Bj) — вероятность наличия признака Si при исследуемом состоянии (антенатальной гибели плода);
- αSiBj — информационная мера признака Si относительно состояния Bj.

Исходя из общего понятия информации, информационная мера анализируемого симптома или осложнения (Si) относительно состояния Bj — αSiBj — будет равна логарифму отношения вероятности признака Si при исследуемом состоянии Bj — P(Si/Bj) — к полной вероятности признака Si — P(Si):

$$\alpha SiBj = \frac{P\ (Si/Bj)}{P\ (Si)}.$$

Если отношение P(Si/Bj)/P(Si) равно единице, т. е. признак Si в исследуемом состоянии встречается с той же частотой, что и в общей совокупности, то информационная мера признака равна 0 ($\log 1 = 0$).

Мерой измерения количества информации являются биты. При определении информационной меры совокупности признаков, характеризующих осложнение беременности (вероятность антенатальной гибели плода), предусмотреть все возможные комбинации чрезвычайно трудно, так как количество их очень велико.

В связи с этим при определении информационной меры совокупности симптомов (Dy) мы исходили из условного представления о независимости признаков.

В этом случае информационная мера сочетания признаков (αBjDy) будет равна:

$$\alpha BjDy = \sum_{i=1}^{k} \log \{ P(Si/Bj)/P(Si) \}.$$

Если обозначить информационную меру совокупности признаков (αBjDy) при беременности, осложнившейся антанатальной гибелью плода, через Tj^-, а при благополучном исходе беременности — через Tj^+, то Tj критическое будет обозначать информационную меру совокупности признаков, имеющую пограничное значение между Tj^+ и Tj^-. Логически рассуждая, Tj^- должна быть больше Tj^+ с вероятностью P (α). Если же найденное с помощью прогностических таблиц Tj искомое будет больше, чем Tj критическое, то беременной угрожает антенатальная гибель плода.

Вычисление информационной меры каждого из предварительно отобранных симптомов также проводили в двух вариантах: а) в двойной системе, в которой учитывали только вероятность наличия или отсутствия данного симптома при антенатальной гибели плода; б) определяли информационную меру каждого симптома с учетом степени его выраженности и продолжительности воздействия на организм беременной и плод.

Результаты проведенного вычисления информационной меры каждого из анализируемых симптомов по отношению к возможности антенатальной гибели плода у беременных, больных ИЗД, без учета уровня гликемии во время беременности представлены в табл. 13.

Как видно из табл. 13, наиболее высокую информационную меру в отношении возможности антенатальной гибели плода имеют следующие осложнения:

1) гипогликемическое состояние матери, развившееся в конце беременности (1,777 биты). Число 1,777 является логарифмом отношения $\frac{P(S_7/Bj)}{P(S_7)}$, величина которого равна 3,42. Следовательно, независимо от совокупности других факторов при наличии поздних гипогликемических состояний у беременной вероятность внутриутробной гибели плода будет в 3,4 раза выше, чем у остальных беременных этой группы;

2) наличие кетоацидоза, наблюдающееся в первые недели беременности (1,464 биты$=\log_2 2{,}8$). Частота этого осложнения у больных, беременность у которых закончилась антенатальной гибелью плода, была в 2,8 раза выше, чем в общей группе обследуемых беременных с сахарным диабетом.

3) гипогликемические состояния, отмеченные у больных в ранние сроки беременности (0,942 биты$=\log_2 1{,}921$). Это свидетель-

Таблица 13

Информационная мера наличия осложнений беременности или сахарного диабета у больных при антенатальной гибели плода

Осложнение	Общая группа беременных (n=695)		Беременные, у которых произошла антенатальная гибель плода (n=41)		Отношение $\frac{P(Si/Bj)}{P(Si)}$	Информационная мера осложнения $\log\frac{P(Si/Bj)}{P(Si)}$
	Число беременных с данным осложнением	Вероятность наличия осложнений в общей группе	Число беременных с осложнениями	Вероятность наличия в группе P (Si/Bj)		
Гипертензия	254	0,365	24	0,585	1,602	0,68
Протеинурия	199	0,285	20	0,488	1,706	0,771
Многоводие	253	0,364	22	0,537	1,475	0,561
Пиелонефрит	117	0,167	8	1,195	1,168	0,224
Сосудистые осложнения диабета	94	0,135	8	0,195	1,444	0,530
Гипогликемия:						
в начале беременности	115	0,165	13	0,317	1,921	0,9421
в конце беременности	35	0,05	7	0,171	3,42	1,774
Кетоацидоз:						
в начале беременности	43	0,062	7	0,171	2,758	1,464
в конце беременности	102	0,147	8	0,195	1,327	0,408

ствует о том, что у женщин, у которых в ранние сроки беременности наблюдалось гипогликемическое состояние, вероятность антенатальной гибели плода почти в 2 раза превышает таковую у остальных беременных с сахарным диабетом.

Из осложнений беременности самую значительную для плода угрозу представляет наличие тяжелой нефропатии, особенно если она сопровождается стойкой протеинурией (0,771 биты). Выраженная протеинурия, которая является результатом повышения проницаемости почечных сосудов и нарушения почечного кровотока, усугубляет свойственную тяжелым токсикозам гиповолемию и приводит к более выраженным нарушениям процессов микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии не только в почках, но и в области плацентарной площадки. Многоводие (0,561 биты) оказывает менее выраженное влияние на частоту антенатальной гибели плода.

Самой незначительной информационной мерой относительно вероятности антенатальной гибели плода обладало такое осложнение беременности, как угроза ее прерывания. В связи с этим для

удобства использования прогностических таблиц угроза прерывания беременности из дальнейшего анализа исключена.

В результате изучения информационной меры различных осложнений с учетом степени их выраженности и продолжительности действия получены следующие данные. Установлено, что наиболее неблагоприятное влияние на развитие плода оказывают не только тяжелый кетоацидоз (3,615 биты) и прекоматозное состояние (3,0 биты), но и легкие, неоднократно повторяющиеся в первые недели беременности явления кетоацидоза (3,03 биты). Такое же неблагоприятное воздействие на плод оказывают даже легкие, но часто рецидивирующие в поздние сроки беременности гипогликемические состояния матери (3,021 биты). В противоположность данным некоторых авторов о значительном повреждающем действии на плод рано возникшей гипогликемии матери мы на основании проведенного анализа не смогли подтвердить эту точку зрения.

Перед определением информационной меры осложнений беременности и родов во II группе женщин с ИЗД (n=427), у которых учитывали также степень компенсации их заболевания, у каждой беременной предварительно был рассчитан средний уровень гликемии в течение беременности и определен коэффициент вариации, позволяющий учесть колебание уровня глюкозы в течение всего гестационного периода.

Коэффициент вариации определяли по следующей формуле:

$$j = \frac{\sigma j}{\bar{X}j} \cdot 100,$$

$$\text{где } \sigma_j = \sqrt{\frac{(\Sigma (Xej - \bar{X}j)^2}{n-1}},$$

$$\bar{X}j = \frac{\sum_{e=1}^{L} Xej}{n},$$

$$j = 1, 2 \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; 427,$$
$$e = 1, 2 \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; L,$$

L — количество анализов у беременной.

Xej — содержание глюкозы в крови беременной в момент определения (анализа).

Суммируя полученные данные, следует отметить, что незначительные колебания гликемии (до 1,66 ммоль/л) в течение гестационного периода наблюдались у 47,3% обследованных, умеренные (1,66—3,33 ммоль/л) — у 61,3%, значительные (свыше 3,3 ммоль/л) — у 1,4%. Это указывает на то, что вычисленное нами среднее содержание глюкозы в крови беременных, больных ИЗД, является достаточно надежным критерием для оценки степени компенсации сахарного диабета.

При сравнительном анализе прогностической ценности отдельных осложнений сахарного диабета и беременности в отношении

Прогностическая значимость осложнений беременности и сахарного диабета при антенатальной гибели плода (с учетом уровня гликемии у матери)

Осложнение	Информационная мера, биты
Состояние кетоацидоза в ранние сроки беременности	3,984
Длительная тяжелая протеинурия	3,177
Гипогликемическое состояние в поздние сроки беременности	2,984
Прекоматозное состояние в ранние сроки беременности	2,984
Состояние кетоацидоза в поздние сроки беременности (редко тяжелой степени)	2,339
Тяжелая продолжительная гипертензия	2,339
Многоводие (свыше 3000 мл)	2,154
Гипогликемическое состояние в ранние сроки беременности	1,984
Гипогликемическая кома в поздние сроки беременности	1,984
Прекоматозное состояние в поздние сроки беременности	1,984
Тяжелая, но кратковременная гипертензия	1,077
Высокий уровень гипергликемии (свыше 9,9 ммоль/л)	0,86
Принадлежность к классу D (по P. White)	0,854
Наличие микроангиопатий	0,568
Состояние кетоацидоза в ранние сроки беременности, возникающее редко и в легкой степени	0,524
Принадлежность к классу F (по Уайту)	0,46
Обострение хронического пиелонефрита	0,398

возможности антенатальной гибели плода отмечено, что, несмотря на естественные различия в цифровом выражении информационной меры того или иного признака, распределение осложнений по их прогностической значимости в группах с учетом и без учета гликемии оставалось стабильным, первое место принадлежало кетоацидозу, развивавшемуся в начале беременности, второе и третье места занимали тяжелая, длительная протеинурия и гипогликемия матери в поздние сроки беременности. Выявленную стабильность можно рассматривать как доказательство того, что полученное нами определение прогностической значимости отдельных осложнений относительно вероятности антенатальной гибели плода при сахарном диабете матери не случайно, а является результатом патогенетически обоснованной закономерности.

Наиболее вероятным объяснением полученных данных является нарушение эмбриогенеза, обусловленное повреждающим влиянием раннего кетоацидоза матери, и возможное (при уже сформировавшейся гиперактивности фетальных β-клеток) развитие энергетического дефицита у плода в ответ на уменьшение трансплацентарного перехода глюкозы, вызванное возникновением у беременной поздних гипогликемических состояний.

Неоднократно развивающийся в конце беременности кетоацидоз и часто наблюдавшиеся в первые дни беременности гипогликемические состояния матери также оказывают весьма неблагоприятное, хотя и не столь резко выраженное, влияние на функциональное состояние плода. Это, по-видимому, связано с тем, что умень-

шение при часто возникающих гипогликемических состояниях использования глюкозы в качестве основного энергетического источника вызывает необходимость переключения тканевой энергетики с углеводного на жировой и белковый обмен, что требует в свою очередь большого потребления кислорода. Это приводит к усилению тканевой гипоксии у беременных, которая оказывает неблагоприятное влияние на ранние стадии развития плодного яйца и предопределяет тем самым неблагополучные исходы для плода. В то же время выраженные изменения осмогомеостаза у плода, развивающиеся при тяжелом кетоацидозе матери, могут явиться причиной его антенатальной гибели.

Согласно современным представлениям, основным критерием компенсации сахарного диабета, от которого, как правило, зависит появление таких осложнений, как гипогликемического или кетоацидотическое состояние, является уровень гликемии. В связи с этим вопрос о зависимости между вероятностью антенатальной гибели плода и уровнем гликемии матери заслуживает особого внимания.

Как показали проведенные исследования, частота антенатальной гибели плода у больных ИЗД, имевших во время беременности средний уровень гликемии (3,3—5,5 ммоль/л), составила 3,8%, в то время как при увеличении содержания глюкозы в крови выше физиологического уровня (5,55—7,7 ммоль/л) вероятность внутриутробной гибели плодов повышалась в $1^1/_2$, а при высокой степени гипергликемии — в 3 раза.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных с умеренной и средневысокой гипергликемией, эта закономерность была нарушена. Так, у матерей со средним во время беременности содержанием глюкозы в крови (5,55—7,7 ммоль/л) частота антенатальной гибели плода составляла 6,02%, в то время как при более высоком уровне глюкозы (7,75—9,9 ммоль/л) она была равна 5,1%. Как уже было указано выше, при очень высокой степени гипергликемии матери частота антенатальной гибели плода была самой высокой (11,5%).

С целью выяснения причин выявленных различий был проведен сравнительный анализ прогностической ценности соответствующих осложнений беременности и сахарного диабета у больных с различным уровнем гликемии в отношении риска внутриутробной гибели плода (табл. 14).

Как видно из табл. 14, у беременных, у которых отмечалась более высокая частота антенатальной гибели плода при уровне гликемии от 5,55—7,7 до >9,9 ммоль/л, обращает на себя внимание высокая информационная мера таких осложнений, как состояние кетоацидоза и гипогликемии. При этом у беременных с очень высокой гипергликемией (более 9,9 ммоль/л) была отмечена более высокая информационная мера как ранних, так и поздних осложнений диабета, в то время как у беременных уровень гликемии у которых незначительно превышал физиологическую норму, кетоацидоз или гипогликемия преобладала только в первые

Таблица 14

Зависимость между частотой осложнений беременности, сахарного диабета и вероятностью антенатальной гибели плода при различной степени гликемии у матери

Осложнение	Информационная мера (в битах) при различных уровнях гликемии у матери, ммоль/л				
	учет без уровня гликемии	>9,9	9,9—7,75	7,7—5,55	5,5—3,3
Гипертензия	1,106	0,291	0,606	0,453	—
Протеинурия	0,32	1,32	0,634	0,605	—
Многоводие	0,649	0,35	0,87	0,72	—
Пиелонефрит	—0,224	—0,224	2,73	0,845	—
Сосудистые осложнения	0,083	—	0,283	0,566	—
Гипогликемия:					
в начале беременности	0,367	1,37	—0,58	1,599	2,599
в конце беременности	1,51	2,52	0,07	2,0	6,8
Ацетонурия:					
в начале беременности	0,0976	2,79	0,84	2,27	—
в конце беременности	—0,074	1,03	0,595	0,23	—

недели беременности. Полученные данные следует рассматривать как подтверждение значительной роли отрицательного влияния на эмбрион и плод ранних осложнений диабета.

Развившиеся в первые недели беременности осложнения диабета, особенно состояние кетоацидоза, оказывают на развитие плода настолько неблагоприятное влияние, что даже при дальнейшей нормализации обменных процессов у матери и относительно благоприятном течении у нее беременности наблюдается более высокая частота антенатальной гибели плодов, как это было отмечено нами у беременных с уровнем гликемии 5,55—7,7 ммоль/л.

Несмотря на то что вероятность сосудистых осложнений и инфекции мочевых путей у беременных с очень высокой степенью гипергликемии (9,9 ммоль/л) была ниже, чем в других группах, у этих больных была выявлена наиболее высокая информационная мера поздних токсикозов, что свидетельствует о наличии сложных причинно-следственных отношений между этими осложнениями.

На основании полученных данных нами была разработана прогностическая таблица (табл. 15), применение которой облегчит выделение среди беременных, больных сахарным диабетом, женщин с высоким риском в отношении перинатальной патологии.

Суммируя информационную меру факторов, выявленных при клиническом обследовании беременной и тщательном изучении ее анамнеза, лечащий врач получит достаточно объективное представление о степени риска в каждом конкретном случае. Это поможет наметить адекватный план лечения, а в случае очень высокой степени риска развития перинатальной патологии послужит обоснованием для прерывания беременности в ранние сроки.

Таблица 15

Таблица для прогнозирования возможного исхода беременности для плода при сахарном диабете матери

Признак	Диапазон признаков	Информационная мера, биты
Классификация по Уайту	Класс:	
	B	0
	C	—0,602
	D	0,854
	F	0,46
Уровень гликемии, ммоль/л	3,3—5,5	—0,717
	5,55—7,7	—0,07
	7,75—9,9	—0,29
	>9,9	0,86
Ангиопатия	Отсутствует	—0,343
	Имеется	0,568
Гипогликемическое состояние в ранние сроки беременности	Отсутствует	0,343
	Легкой степени часто	1,98
	» » редко	0,076
	Тяжелое редко	1,984
	Гипогликемическая кома	0,076
Гипогликемическое состояние в поздние сроки беременности	Отсутствует	—0,216
	Легкой степени часто	2,984
	» » редко	1,175
	Гипогликемическая кома	1,984
Состояние кетоацидоза в ранней стадии беременности	Отсутствует	—0,335
	Легкой степени часто	3,984
	Тяжелое часто	3,984
	» редко	2,984
Состояние кетоацидоза в поздней стадии беременности	Отсутствует	—0,12
	Легкой степени часто	2,984
	Тяжелое часто	2,984
	» редко	2,399
	Прекоматозное состояние	1,662
Гипертензия	Отсутствует	—0,602
	Легкой степени длительная	1,984
	Легкая краткосрочная	—0,858
	Тяжелая длительная	2,399
	» краткосрочная	1,077
Протеинурия	Отсутствует	—0,602
	Легкой степени длительная	0,787
	Легкая краткосрочная	0,374
	Тяжелая длительная	3,177
Многоводие	Отсутствует	—0,322
	2000—3000 мл	—0,804
	Свыше 3000 мл	2,154
Пиелонефрит	Отсутствует	—0,012
	Хронический	—0,104
	Острый	0,398

Проведенная нами ретроспективная оценка 266 произвольно взятых историй развития беременности показала частоту несовпадений прогноза только в 11,3% случаев. Аналогичный анализ был проведен у беременных с вновь выявленным во время беременности (гестационным) ИЗД. Проанализировано течение беременности у 153 больных, из которых 140 выписаны из родильного отделения с живыми детьми, а у 13 наступила антенатальная гибель плода.

Осложнения беременности, сахарного диабета и риск антенатальной гибели плода при ГИЗД

Осложнение	Информационная мера, биты
Кетоацидотическая кома	3,57
Прекоматозное состояние	2,57
Высокая гипергликемия после начала инсулинотерапии (⩾9,89 ммоль/л)	2,27
Длительная протеинурия	1,98
Состояние кетоацидоза в поздние сроки беременности	1,57
Выраженное многоводие	1,49
Длительная гипертензия (легкой степени)	1,32
Инфекция мочевых путей	1,24

Учитывая специфическое течение гестационного диабета, связанное с выявлением заболевания и началом инсулинотерапии только во время беременности, мы сочли целесообразным определить информационную меру таких факторов, как время возникновения клинических проявлений диабета, срок беременности к моменту начала инсулинотерапии, интервал времени между появлением жалоб и началом инсулинотерапии, уровень гликемии после проведения инсулинотерапии. При этом было установлено, что наиболее угрожаемым контингентом больных относительно возможности антенатальной гибели плода являются: 1) беременные, не получавшие инсулин до родоразрешения (информационная мера 2,512 биты); 2) больные, у которых жалобы возникли на проявление диабета в первые 8 нед беременности (информационная мера 1,786 биты); 3) больные, у которых и после начала инсулинотерапии гипергликемия оставалась высокой (⩾9,9 ммоль/л, информационная мера 0,53 биты); 4) беременные, у которых разрыв между появлением жалоб и началом инсулинотерапии превышает 12 нед (информационная мера 0,53). Следует отметить, что при увеличении этого интервала до 20 нед информационная мера повышается в 3,7 раза.

Сопоставляя информационную ценность различных осложнений беременности и сахарного диабета при длительно протекающем и вновь выявленном во время беременности заболевании, легко убедиться в том, что в обеих группах сохраняется одна и та же зако-

номерность, а именно: наиболее неблагоприятное влияние на функциональное состояние плода оказывает декомпенсация диабета и длительная протеинурия у матери. При этом у больных с гестационным диабетом на первый план выступают кетоцидотическая кома (3,57 биты) и прекоматозное состояние (2,57 биты).

Как и можно было ожидать, очень высокая степень риска антенатальной гибели плода была обнаружена у беременных с гестационным диабетом, не получавших инсулин (2,512 биты), и у больных, которым поздно начато лечение (1,945 биты). В то же время в отличие от длительно болеющих беременных информационная мера ранних осложнений диабета в этой группе очень незначительна (0,01 биты), что, по-видимому, характеризует не столько отсутствие этих осложнений, сколько недостаточно раннее их распознавание. Об этом свидетельствует выявленная нами при ГИЗД высокая информационная ценность раннего появления жалоб на возникновение признаков диабета, которые отражают возникновение у беременной гормональных и метаболических сдвигов. Кроме того, высокая информационная ценность рано появившихся симптомов диабета является достоверным подтверждением крайне неблагоприятного влияния, которое недиагностированные и нелеченые гормональные и метаболические нарушения у матери оказывают на развитие эмбриона в период раннего онтогенеза.

Таким образом, возможно более раннее выявление и лечение сахарного диабета у женщин в самом начале беременности, а еще лучше до беременности являются значительным резервом снижения частоты перинатальной патологии у потомства больных матерей.

Пороки развития детей при сахарном диабете матери. Пороки развития детей были диагностированы у 43 (6,9%) из 695 новорожденных от матерей, больных ИЗД. Наиболее часто встречались следующие аномалии развития: врожденные пороки сердца у 20, пороки развития верхних и нижних конечностей у 3, поясничного отдела позвоночника у 2, недоразвитие верхней или нижней челюсти у 2, болезнь Дауна у 2. У 9 детей диагностированы тяжелые множественные аномалии развития (анэнцефалия, недоразвитие урогенитального тракта, пороки развития почек и др.).

Параллельно был проведен многофакторный анализ той же группы беременных с ИЗД (с учетом уровня гликемии матери) с целью определить информационную меру различных факторов относительно возможности возникновения пороков развития плода. Установлено, что из осложнений диабета самой высокой информационной мерой обладают состояние кетоацидоза в ранние сроки беременности (3,76—1,16 биты в зависимости от степени тяжести и продолжительности), гипогликемические состояния в поздние сроки беременности (2,36 биты) и гипогликемическая кома (1,36 биты), высокий уровень гипергликемии, превышающий 9,9 ммоль/л (2,39 биты). Из осложнений беременности наиболее

выраженное влияние на возможность формирования пороков развития оказывают значительное многоводие, превышающее 3000 мл (2,22 биты), тяжелая длительная протеинурия (1,56 биты) и хронический пиелонефрит (1,31 биты).

Интра- и неонатальная гибель плодов и новорожденных

Известно, что в генезе интра- и неонатальной гибели плодов у больных сахарным диабетом матерей, помимо эндогенных факторов, обусловленных неблагоприятным влиянием основного заболевания матери на плод, определенное значение могут иметь и такие причины, как осложнения родового акта, неправильная тактика ведения родов, выбор неадекватных методов реанимации и т. д. В связи с этим анализ интра- и неонатальной гибели плодов был проведен в каждом конкретном случае отдельно, а полученные результаты сгруппированы в зависимости от тяжести и продолжительности заболевания матери.

Интранатальная смерть плода наступила у 20 обследованных нами рожениц, больных инсулинзависимым прегестационным диабетом. При этом 9 плодов погибли в первом и 11 — во втором периоде родов.

Смерть плода в первом периоде родов в большинстве случаев является следствием прогрессирующей внутриутробной гипоксии, развившейся под влиянием осложнений беременности и(или) диабета у матери еще до начала родовой деятельности. Вследствие этого анализ течения беременности в этой подгруппе представляется нам особенно важным. У больных, плоды которых погибли в начале родового акта, отмечались тяжелое течение диабета (у 5), наличие диабетических микроангиопатий (у 4), а также прогрессирующие тяжелые формы позднего токсикоза (нефропатия II—III степени у 3 и преэклампсия у 4 беременных).

Как было установлено, характерная для больных сахарным диабетом повышенная предрасположенность к развитию поздних токсикозов увеличивается при декомпенсированном течении заболевания, а наличие у матери диабетической микроангиопатии приводит к выраженным нарушениям фетоплацентарной системы, что усиливает внутриутробную гипоксию плода. На таком фоне даже незначительные дополнительные осложнения, в том числе снижение оксигенации крови плода во время схваток или влияние наркотических веществ при абдоминальном родоразрешении, могут способствовать прогрессированию гипоксии и гибели плода.

Таким образом, у больных этой группы метод родоразрешения решающей роли в исходе беременности для плода не играл. Единственной реальной возможностью снижения перинатальной смертности у этой группы больных является более строгий подход к решению вопроса о целесообразности сохранения у них беременности и полноценная компенсация диабета еще до наступления беременности, что также уменьшит опасность развития тяжелых форм позднего токсикоза.

Основными осложнениями родового акта у 11 больных, дети которых умерли во втором периоде родов, явились слабость родовой деятельности и затрудненное рождение плечевого пояса плода. Течение беременности у этих женщин осложнилось развитием многоводия (у 4) и нерезко выраженного позднего токсикоза (у 5). Несмотря на относительно легкую форму диабета, полноценной и стойкой компенсации заболевания во время беременности у этих женщин достигнуто не было. У 10 рожениц в родах была выявлена слабость родовой деятельности и особенно слабость потуг, которая сопровождалась нарастающей гипоксией плода, у 4 из них отмечено также затрудненное рождение плечевого пояса плода. Масса тела новорожденных колебалась от 4300 до 2700 г. Следовательно, при сахарном диабете матери затрудненное рождение плода нельзя рассматривать только как результат его макросомии. Оно также является следствием выраженной слабости родовой деятельности.

Из 698 детей, родившихся живыми у матерей, больных ИЗД, 44 умерли в раннем неонатальном периоде. Основными причинами их смерти были внутриутробная гипоксия (у 33), родовая травма (у 9) и мекониальный перитонит, развившийся на фоне муковисцидоза (у 2). При этом, согласно клиническим наблюдениям и патоморфологическим заключениям, причиной смерти 5 из 9 детей явилась травма, полученная при затрудненном извлечении плечевого пояса, а у 4 травматические повреждения центральной нервной системы следует рассматривать как следствие тяжелой интранатальной гипоксии.

Из 37 беременных, дети которых умерли при явлениях прогрессирующей гипоксии, у 21 больной было отмечено декомпенсированное течение диабета, которое проявилось наличием в ранние сроки беременности кетоацидоза (у 5), прекоматозного состояния (у 3) и кетоацидотической комы (у 1). У беременных этой группы имелись также указания на наличие гипогликемической комы в ранние (4) и в поздние (3) сроки беременности, частое появление легких гипогликемических состояний при высоком уровне гликемии. Результатом осложненного течения диабета явились также нарастание у отдельных больных печеночной и почечной недостаточности, развившейся на фоне жировой дистрофии печени и диабетического пиелонефрита, а также массивное кровоизлияние в глазное дно у больной с пролиферирующей диабетической ретинопатией. Течение беременности у рожениц этой группы характеризовалось такими осложнениями, как предлежание плаценты (у 2), умеренное многоводие (у 17), нерезко выраженный поздний токсикоз (у 13), угроза прерывания беременности (у 4).

Таким образом, у этих женщин преобладали тяжелые осложнения диабета. Гестационный возраст новорожденных от матерей этой группы составлял: 30—34 нед — у 19, 35 нед — у 6, 36—38 нед — у 12. Следовательно, $^2/_3$ новорожденных, умерших при нарастании дыхательной недостаточности, были глубоконедоношенными; 15 из 25 глубоконедоношенных детей родились при са-

мопроизвольных родах; в 3 случаях в связи с прогрессирующим ухудшением функционального состояния плода проведено родовозбуждение и 7 новорожденных извлечены с помощью кесарева сечения (из них 5 по жизненным показаниям со стороны матери). Течение родов у 16 беременных этой подгруппы было неосложненным, у 1 роженицы наблюдалась дискоординация и у 4 — слабость родовых сил. В 6 случаях была отмечена прогрессирующая интранатальная гипоксия плода.

При рождении состояние 13 из 25 глубоконедоношенных детей особой тревоги не вызывало (оценка по шкале Ангар 5—7 баллов), в связи с чем искусственную вентиляцию легких у них не проводили. Несмотря на относительно удовлетворительное состояние при рождении, вскоре начали нарастать симптомы дыхательной недостаточности, которая привела к смерти. У недоношенных новорожденных при сахарном диабете матери отсутствие асфиксии не исключает частого развития синдрома дыхательных расстройств, что всегда необходимо учитывать при проведении реанимационных мероприятий. Тяжелая асфиксия была отмечена у 8 глубоконедоношенных детей.

При сроке беременности 36—38 нед у одной больной родовая деятельность развилась самопроизвольно, у 3 проведено родовозбуждение и 8 беременных разрешены абдоминальным путем.

В удовлетворительном состоянии родилось 4 новорожденных, в легкой асфиксии — 5, в тяжелой — 3. На вскрытии у 26 детей, умерших при явлениях дыхательной недостаточности, был обнаружен ателектаз легких, у 5 — пневмония. Причиной смерти остальных детей явились осложнения, возникшие в результате нарастания внутриутробной гипоксии: отек мозга (2), кровоизлияние в позвоночный канал (2), тотальный инфаркт надпочечников (1), внутриутробная аспирация околоплодными водами (1).

Диагноз диабетической фетопатии был поставлен 24 новорожденным, при этом у 8 детей она была резко выражена. Кроме того, у 6 детей при рождении были выявлены различные пороки развития. У больных, роды у которых осложнились затрудненным рождением плечевого пояса плода (5), выраженной декомпенсации диабета не наблюдалось. Во время беременности отмечались умеренное многоводие (1) и нефропатия (2).

Гестационный возраст погибших плодов составил 36—38 нед, масса их тела колебалась от 3300 до 3850 г. Общая продолжительность родов в среднем составляла 9—11 ч у первородящих и 5 ч у повторнородящих. Продолжительность второго периода родов была равна 45—60 мин.

Следовательно, наиболее вероятной причиной затрудненного рождения плечевого пояса плода явилась слабость родовой деятельности, которая сочеталась со свойственными диабетической фетопатии различием между окружностью головки и плечевого пояса плода.

У беременных с инсулинзависимым гестационным диабетом в родах и раннем неонатальном периоде умер-

ло 14 детей. Интранатальная смерть плодов произошла у 5 рожениц при сроке беременности 35 и 37 нед. У одной из этих беременных признаки диабета появились на 5—6-й неделе беременности, у 4 диабет был выявлен в начале второй половины беременности. В то же время инсулинотерапия начата только с 22—26-й недели, а одной больной инсулин был назначен только после родов.

Течение беременности у всех больных этой группы осложнилось развитием нефропатии, у 3 отмечено многоводие, у 2 наблюдалась угроза прерывания беременности. Таким образом, развитие беременности и плодов у этих больных проходило в условиях почти нелеченного диабета. Течение родового акта осложнилось вторичной слабостью родовой деятельности (у 1), слабостью потуг (у 2), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (у 1).

Внутриутробная гипоксия плода во втором периоде родов была выявлена у всех плодов этой группы. Согласно патологоанатомическому заключению, причиной смерти одного ребенка явилась родовая травма, полученная при затрудненном извлечении плечевого пояса после операции наложения акушерских щипцов, у остальных — внутриутробная гипоксия. Один ребенок умер при оказании пособия по Цовьянову; асфиксия второго плода, также рожденного в тазовом предлежании, была вызвана преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Произведено извлечение плода за тазовый конец, ребенок не оживлен.

Известно, что залогом благополучного исхода родов при тазовом предлежании является интенсивная родовая деятельность при хорошем функциональном состоянии плода и наличии клинического соответствия между размерами плода и таза матери. В связи с этим ведение родов в тазовом предлежании через естественные родовые пути у больных сахарным диабетом, которым свойственна слабость потуг и частое развитие макросомии, создает значительный риск. Исключение составляют роды в тазовом предлежании при сроке беременности меньше 34—35 нед, когда в связи с выраженной функциональной незрелостью плода и повышенной травмируемостью исход родов для него вообще весьма сомнителен независимо от способа родоразрешения.

У 2 рожениц в связи с развившейся гипоксией плода роды были закончены наложением акушерских щипцов, причем у одной из них они осложнились затрудненным извлечением плечевого пояса плода. Смерть одного ребенка наступила при его извлечении с помощью вакуум-экстрактора и полостных щипцов. В данном случае роды велись без учета специфики заболевания. Скудные энергетические и компенсаторные резервы больных сахарным диабетом рожениц, тем более с поздно начатым лечением, обусловливают их быструю истощаемость. При затянувшихся родах это приводит к развитию резкой слабости родовых сил.

У больных, дети которых умерли в раннем неонатальном периоде, сахарный диабет был выявлен в начале второй половины бере-

менности, инсулинотерапия начата с 26—29-й недели. Во время беременности наблюдались следующие осложнения: умеренное многоводие (у 5), угроза прерывания беременности (у 5), водянка (у 1), нефропатия II—III степени (у 2), предлежание плаценты (у 1).

Пять новорожденных родились на 30—34-й неделе беременности. В 4 случаях роды протекали через естественные родовые пути, в одном было произведено кесарево сечение. Состояние 4 новорожденных в момент рождения по шкале Апгар было оценено в 7 баллов, одного — в 6. Несмотря на неосложненное течение родов и отсутствие асфиксии при рождении, в последующие часы жизни состояние этих детей начало ухудшаться, а проводимая интенсивная терапия и последующая реанимация оказались неэффективными. Смерть всех детей наступила при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности. На вскрытии отмечены признаки глубокой незрелости, субдуральные кровоизлияния и ателектазы легких. Таким образом, выбор реанимационных мероприятий у этих новорожденных проводили без достаточного учета специфики диабетической фетопатии.

Обусловленное гормональными нарушениями неравномерное созревание различных органов и систем плода приводит к его выраженной функциональной незрелости, не соответствующей гестационному возрасту. При этом недостаточный синтез сурфактантов сочетается с усиленным их разрушением вследствие ацидоза. В то же время, как показали наши исследования, у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, в первые дни жизни отсутствует адекватная компенсаторная реакция надпочечников.

Учитывая эти моменты, объем реанимационных мероприятий следует определять с учетом степени тяжести и компенсации диабета матери, гестационного возраста ребенка, его состояния при рождении, метода родоразрешения, особенностей течения родового акта и данных, полученных при аускультации легких новорожденного.

У 2 рожениц при беременности 36—37 нед, родоразрешение которых произведено абдоминальным путем через 7—8 ч после излития вод в связи с упорной слабостью родовой деятельности, дети умерли через 48 ч после рождения. Согласно патологоанатомическому заключению, причиной смерти одного ребенка была перинатальная гипоксия, другого — болезнь гиалиновых мембран.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что при сахарном диабете матери родовозбуждение и стимуляцию родовой деятельности в течение нескольких часов при начинающейся гипоксии плода проводить не следует. Двое новорожденных, родившихся преждевременно при сроке 35—36 и 38—39 нед с массой тела 4300 и 3700 г и выраженными признаками диабетической фетопатии, умерли от родовой травмы, полученной при затрудненном извлечении плечевого пояса на фоне недостаточной эффективности потуг.

У рожениц с гестационным инсулинонезависимым диабетом в интранатальный период умерли 4 ребенка. Смерть 2 детей была обусловлена наличием пороков развития, несовместимых с жизнью. У обеих рожениц сахарный диабет был выявлен только во второй половине беременности. Один ребенок, масса тела которого 4900 г, был извлечен с помощью кесарева сечения на 38-й неделе беременности.

У его матери диабет легкой формы был выявлен во второй половине беременности, хотя признаки диабета отмечались еще до беременности. На вскрытии были обнаружены диабетическая фетопатия, хроническая гипоксия, мелкоточечные кровоизлияния в органах и тканях. Смерть 4-го ребенка наступила в первом периоде родов у больной с вновь выявленным нелеченным диабетом, поступившей на роды в прекоматозном состоянии с нефропатией III степени на фоне хронического пиелонефрита, с острой почечной недостаточностью и многоводием.

Как показали результаты наших исследований, декомпенсация сахарного диабета, как правило, способствует обострению хронического пиелонефрита и прогрессированию позднего токсикоза беременных. В свою очередь наличие любой инфекции (пиелонефрит и др.) приводит к декомпенсации даже легкого, хорошо леченного диабета.

Неонатальная смерть глубоконедоношенного ребенка на 31-й неделе развития у матери с ГИНЗД наступила при нарастании дыхательной недостаточности, обусловленной субтотальным ателектазом легких. Следует отметить, что на вскрытии всех детей от матерей с ГИНЗД было выявлено наличие диабетической фетопатии.

Интранатальная смерть плода произошла у больной инсулинонезависимым прегестационным диабетом, нерезко выраженной нефропатией, значительным многоводием и дородовым излитием вод. В родах развилась вторичная слабость родовой деятельности и прогрессировала гипоксия плода. Смерть плода наступила во втором периоде родов при оказании пособия по Цовьянову.

Постнатальная смерть новорожденного отмечена у больной с легкой формой сахарного диабета, ранее благополучно родившей 2 крупных детей. Настоящая беременность осложнилась значительным многоводием. В родах у больной на фоне первичной слабости родовой деятельности, продолжительного безводного периода и начавшегося хориоамнионита возникли признаки угрожающего разрыва матки, в связи с чем роды были закончены абдоминальным путем. При явлениях нарастающей дыхательной недостаточности через сутки ребенок умер. Согласно данным патологоанатомического исследования, причиной смерти новорожденного с выраженными проявлениями диабетической фетопатии (макросомия, кардиомегалия, кушингоидный синдром) явилась асфиксия, развившаяся на фоне интранатальной гипоксии.

Суммируя данные, полученные при анализе причин интра- и

постнатальной смертности детей больных сахарным диабетом женщин, можно сделать вывод, что независимо от тяжести и продолжительности заболевания матери основными причинами высокой перинатальной смертности являются перинатальная гипоксия и тяжелая родовая травма. В свою очередь они обусловлены нарушением гомеостаза плодов, индуцированного гормонально-обменными сдвигами в организме больной матери. В связи с этим в группе больных с сосудистыми осложнениями или лабильным, декомпенсированным течением диабета неблагоприятное влияние этого заболевания на состояние матери и плода значительно более выражено.

В целях сохранения здоровья больных матерей, профилактики и снижения перинатальной заболеваемости и смертности их детей особое внимание лечащих врачей (акушеров, эндокринологов, неонатологов) должно быть обращено на следующие моменты:

1) необходимость строго подходить к решению вопроса о целесообразности сохранения беременности при сахарном диабете, особенно при наличии сосудистых осложнений или лабильном декомпенсированном течении заболевания, так как прогрессирование беременности у таких больных представляет реальную угрозу для их здоровья (вплоть до появления жизненных показаний к прерыванию беременности) и значительно ухудшает прогноз для плода; необходимость проведения полной компенсации диабета в течение всей беременности и в родах. Соблюдение этих требований является самой эффективной мерой профилактики перинатальной патологии у потомства матерей, больных сахарным диабетом;

2) тесные причинно-следственные отношения между развитием акушерских осложнений и состоянием гормонально-метаболического статуса больной сахарным диабетом матери и ее плода обусловливают необходимость: а) возможно более полной компенсации обменных процессов у больной роженицы как меры предупреждения акушерских осложнений в родах; б) выбора акушерской тактики с учетом того обстоятельства, что при сахарном диабете осложнения родового акта развиваются на заведомо неблагоприятном фоне и, следовательно, при аналогичных акушерских ситуациях исход для больной матери и ее ребенка всегда будет тяжелее, чем для здоровой. В связи с этим для снижения перинатальной заболеваемости и смертности у потомства больных сахарным диабетом матерей обязательным является более тщательное, чем у здоровых, наблюдение за динамикой родов, возможно более раннее выявление и лечение отмеченных осложнений и в случае необходимости своевременное изменение акушерской тактики;

3) возникновение осложнений в родах, а при тяжелых проявлениях диабетической фетопатии и значительном снижении резервов фетоплацентарной системы даже развитие регулярной родовой деятельности могут увеличить тяжесть внутриутробного поражения плода, что следует принимать во внимание при выборе метода родоразрешения женщин, больных сахарным диабетом;

4) свойственная потомству больных сахарным диабетом женщин функциональная незрелость, не соответствующая гестационному возрасту детей, является одной из основных причин развития у них синдрома дыхательных расстройств даже при отсутствии в момент рождения асфиксии. В связи с этим возможно более тщательное определение гестационного возраста перед родами и обязательный учет степени зрелости при решении вопроса о методе родоразрешения, выбор реанимационных и лечебных мероприятий с учетом зрелости новорожденного являются непременными условиями правильной акушерской тактики при сахарном диабете. В то же время изыскание наиболее эффективных мер профилактики и лечения при сахарном диабете преждевременного прерывания беременности следует считать одной из актуальных задач акушерской диабетологии.

Макросомия

Одним из основных признаков диабетической фетопатии является значительное увеличение массы тела плода и новорожденного. По мнению Hultquist (1971), при сахарном диабете у матери масса тела плода начинает отчетливо увеличиваться после 28-й недели беременности и к 35—36-й неделе превышает таковую у здоровых новорожденных в среднем на 550 г [Pedersen, 1954].

Выраженную макросомию этих плодов обычно связывают с накоплением жира [Osler, 1960; Hesse, 1972; Enzi, et al., 1980] и гликогена [Pribylova, Rozova, 1981], отечностью его тканей [Oakley, 1958] или висцеромегалией [Peel, 1962] (см. рис. 4).

Многие исследователи развитие макросомии объясняют изменением секреторной активности отдельных гормональных систем. Так, согласно предположениям Barns и Morgans (1950) и др., гигантизм плодов и новорожденных при сахарном диабете матери обусловлен гиперфункцией передней доли гипофиза.

М. М. Сегельман (1975), Hoet и Osinski (1954) связывали появление диабетической макросомии с гиперфункцией коры надпочечников.

Развитие макросомии, характерной для потомства женщин, больных сахарным диабетом, объясняли также поступлением большого количества глюкозы от матери к плоду. В результате этого его поджелудочная железа начинает функционировать с повышенной нагрузкой, что в конечном итоге приводило к развитию макросомии, — теория «гипергликемии — гиперинсулинизма» [Pedersen, 1958].

Сторонники «гипофизарной» гипотезы происхождения диабетической макросомии исходят из предпосылки о выраженном анаболическом эффекте гормона роста, его способности стимулировать анаболическую (или тормозить катаболическую) фазу азотистого обмена, увеличивать синтез белка из аминокислот и воздействовать на минеральный обмен. Так, О. Н. Савченко и соавт. (1981), обнаружившие заметное повышение уровня СТГ у недоношенных

новорожденных, расценивают это как доказательство активного участия гормона в процессе внутриутробного роста плода.

При комплексном патоморфологическом исследовании гипофизов новорожденных с различной массой тела В. И. Грищенко и соавт. (1983) выявили у крупных детей признаки выраженной активации гипофиза, которую они связывают с функциональным состоянием эпифиза. Однако Cornblath и соавт. (1965) и другие исследователи не обнаружили корреляционной связи между уровнем гормона роста в пуповинной крови и массой тела плода, а М. Н. Яншина (1972), Laron и соавт. (1967) установили обратную зависимость между уровнем гормона роста и массой тела новорожденных.

Кроме того, в литературе описано много случаев отсутствия макросомии у потомства больных с акромегалией, а также наличия нормального роста и массы у анэцефалов. Следовательно, вопрос о влиянии СТГ на показатели роста и массы тела плодов и новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, окончательно не решен.

Высокое содержание кортикостероидов в пуповинной крови новорожденных от больных сахарным диабетом матерей, часто встречающейся у этих детей кушингоидный внешний вид, значительные изменения в надпочечниках — все это явилось основанием для многих исследователей высказать предположение о значительной патогенетической роли гипофизарно-надпочечниковой системы в формировании диабетической макросомии. Это предположение было подтверждено Л. М. Кондратович и соавт. (1977), которые выявили у новорожденных с проявлениями диабетической фетопатии повышенную экскрецию кортикостероидов. Однако Baird и Bush (1960) обнаружили высокое содержание кортикостероидов у плодов не только от больных сахарным диабетом, но и от здоровых матерей, а Aarskog (1964—1968) не установил зависимости между кушингоидным видом новорожденных и секреторной активностью их коры надпочечников. Таким образом, вопрос о связи между макросомией и функцией гипофизарно-надпочечниковых систем плода также подлежит дальнейшему изучению. Наибольшее распространение в настоящее время получила гипотеза, согласно которой гигантизм плодов и новорожденных при сахарном диабете матери вызван анаболическим действием фетального инсулина. В качестве доказательства приводят наличие положительной корреляции между массой тела новорожденных и содержанием в крови и околоплодных водах ИРИ [Комаров Е. К., 1978; Lind et al., 1975] и С-пептида [Комаров Е. К., 1978; Chin-Cha-Lin, 1981]. Нельзя исключить также возможного влияния на развитие диабетической макросомии генетических факторов. Таким образом, вопрос о патогенезе диабетической макросомии до настоящего времени остается открытым.

Проведенное нами исследование содержания гормонов в пуповинной крови новорожденных одинакового гестационного возраста с различной массой тела (3,0—3,9 кг I и более 4 кг — II груп-

па), родившихся от матерей с ИЗД, позволило установить наличие у последних несколько повышенного содержания кортизола (279,8±28,6 нг/мл в I и 361,66±30,9 нг/мл во II группе, $P>0,05$), иммунореактивного инсулина (44,0±8,54 и 61,48±17,4 мкЕД/мл, $P>0,05$) и достоверно более высокого уровня С-пептида (3,0±0,67 и 10,25±0,05 нг/мл, $P<0,05$). Содержание СТГ в пуповинной крови крупных плодов было заметно, хотя и недостоверно, снижено (соответственно 3,78±0,4 и 7,5±1,3 нг/мл) при практически одинаковом уровне СТГ в крови их матерей (3,78±0,08 и 3,61±±0,6 нг/мл). В то же время при пересчете на 1 кг массы тела плодов (3,18±0,4 и 1,43±0,2 нг/мл, $P<0,05$) различия в содержании СТГ между группами оказались статистически достоверными. С нашей точки зрения, это свидетельствует об участии фетального гипофиза в процессах роста плода, хотя характер этого влияния в настоящее время недостаточно ясен.

Наличие прямой зависимости между массой тела крупных (более 4 кг) плодов от больных сахарным диабетом матерей и уровнем в их пуповинной крови С-пептида, отражающего истинную величину фетальной секреции инсулина, подтверждено результатами корреляционного анализа ($R=0,862$). Выявлена достоверная корреляционная связь между массой тела плодов и содержанием в их крови глюкагона ($R=0,81$), а также цАМФ ($R=0,6$). Корреляционная связь между массой тела и содержанием остальных гормонов в исследуемых группах плодов была значительно слабее.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что из гормональных факторов наиболее выраженное влияние на формирование диабетической макросомии оказывают гормоны поджелудочной железы и тесно с ними связанная аденилциклазная система.

В то же время тот факт, что наиболее четкая корреляционная зависимость между уровнем С-пептида и массой тела плода выявлена в группе крупных новорожденных, позволяет предположить, что на внутриутробное развитие относительно маловесных для матерей, больных сахарным диабетом, детей заметное влияние оказывают не только гормональные, но и другие факторы с противоположной направленностью действия.

Для выявления клинических особенностей, наиболее часто встречающихся при рождении детей с различной массой тела, был проведен анализ течения беременности и сахарного диабета у 328 рожениц, больных ИЗД, родоразрешение которых проведено одинаковым путем при сроке беременности 36—37 нед. Все новорожденные в зависимости от массы тела были распределены на пять групп: I группа — масса тела менее 3000 г, II группа — от 3000 до 3500 г, III — 3500—4000 г, IV—от 4000 до 4500 и V группа — свыше 4500 г.

В результате проведенных исследований было установлено, что вероятность рождения детей с массой тела менее 3000 г (I группа) наиболее выражена у беременных с длительным течением диабета и наличием диабетической нефро- и ретинопатии или других со-

судистых осложнений диабета. При этом у рожениц I группы течение диабета и беременности характеризовалось частым развитием в конце беременности гипогликемических состояний, высоким уровнем гипергликемии, наличием острого пиелонефрита, длительной протеинурии и гипертензии. Кроме того, в этой группе в ранние сроки беременности хотя и с меньшей частотой, но все же наблюдались гипогликемия и кетоацидоз. Максимальная вероятность рождениякрупных детей (IV и V группы) была установлена при небольшой длительности и позднем начале заболевания у матери и при отсутствии у нее сосудистых осложнений.

Наиболее частым осложнением диабета у женщин этих групп явилось развитие в поздние сроки беременности кетоацидоза, выявленного у всех обследованных беременных, у детей которых масса тела была свыше 4500 г. При этом у матерей, родивших детей с более высокой массой тела, низкий ($\geqslant$5,5 ммоль/л) и умеренно повышенный (5,55—7,7 ммоль/л) уровень гликемии наблюдался значительно чаще, а вероятность очень высокой гипергликемии (более 9,9 ммоль/л) была у них минимальной ($\alpha = -0{,}1$ биты). Течение беременности у рожениц IV и V групп часто осложнялось значительным многоводием.

Были выявлены также определенные различия в течении беременности и сахарного диабета у беременных II и III групп. Так, рождение детей с массой тела от 3000 до 3500 г чаще наблюдалось у больных, относящихся к классу D и E по классификации Уайта, беременность у которых осложнилась развитием многоводия и позднего токсикоза. Для течения диабета больных этой группы было характерно наличие выраженной гипергликемии (7,75—9,9 ммоль/л), раннего кетоацидоза и поздней гипогликемии. В то же время у беременных с низким уровнем гликемии и непродолжительным течением заболевания при наличии выраженного многоводия и позднего токсикоза чаще рождались дети с массой тела 3500—4000 г.

Рождение у больных сахарным диабетом детей с относительно низкой массой тела, с нашей точки зрения, может быть обусловлено следующими моментами. При длительной декомпенсации неосложненного диабета у матери во время беременности у плода, несмотря на напряженно функционирующий инсулярный аппарат, может произойти снижение биологического эффекта инсулина — развиться относительная инсулиновая недостаточность. В таком случае обменные процессы у него приобретут катаболическую направленность и липолиз будет преобладать над липосинтезом, что приводит к рождению детей с меньшей массой тела.

Однако учитывая, что в I группу отнесены больные с длительным течением заболевания, осложнившегося диабетическими микроангиопатиями, которые обычно сочетаются с тяжелыми формами позднего токсикоза, более вероятно, что ведущее значение у этих больных имеют нарушения процесов микроциркуляции, которые приводят к развитию хронической внутриутробной гипоксии и некоторому отставанию роста плода.

При определении корреляционной зависимости между массой тела плода, тяжестью и длительностью диабета матери, наличием у нее диабетической микроангиопатии и потребностью в инсулине, проведенном в нашей клинике Г. Г. Гартман (1978), достоверной зависимости между массой тела плода и потребностью беременной в инсулине выявлено не было. В то же время установлена статистически достоверная зависимость массы тела плода от длительности диабета у матери. Так, масса тела плода нарастала по мере увеличения длительности диабета матери до 6 лет, после чего она начинала снижаться. При наличии у матери диабетических микроангиопатий это снижение было более выраженным. На отсутствие корреляционной связи между уровнем гликемии матери и массой тела плодов указывали Worm (1959), Gödel и соавт. (1975), Amendt (1978).

Рождение детей с очень большой массой тела у беременных с относительно низким уровнем гликемии и непродолжительным течением заболевания, осложнившегося в конце беременности кетоацидозом, можно объяснить, исходя из предположения, что возникновению липогенеза у плода может способствовать не только глюкоза, но и вещества, накапливающиеся в организме матери при развитии у нее кетоацидоза, СЖК и кетоновые тела. Эти вещества достаточно легко проникают через плацентарный барьер, приводят к изменениям метаболизма в организме плода и к значительному увеличению его массы тела.

Это предположение в настоящее время нашло подтверждение в эксперименте Kassar и соавт. (1981), которые пришли к выводу, что основную роль в печеночном липогенезе плодов от матерей с аллоксановым диабетом играет не гипергликемия матери, а трансплацентарное поступление от нее и повышенный синтез плодом СЖК.

Однако все же полностью согласиться с мнением этих авторов нельзя. Дело в том, что, с нашей точки зрения, преобладающее влияние того или иного патогенетического фактора зависит от фона, на котором происходит развитие плода. Оно может протекать при гипергликемии матери, но без сосудистых осложнений и присоединения тяжелых форм позднего токсикоза. В этих случаях гиперинсулинизм плода вследствие анаболического действия инсулина приводит к макросомии. Наличие у матери сосудистых осложнений диабета или тяжелой формы позднего токсикоза усиливает нарушения процессов микроциркуляции в системе мать—плацента—плод, что затрудняет трансплацентарный переход глюкозы к плоду и способствует прогрессированию хронической тканевой гипоксии. В результате уменьшается анаболическое влияние фетального инсулина и рождаются дети с относительно небольшой массой тела.

Таким образом, в развитии диабетической макросомии ясно прослеживается доминирующее влияние одного из двух основных воздействующих на развитие плода факторов: функциональной дезорганизации гормональных систем с нарушением равновесия меж-

ду активностью инсулярной и контринсулярной систем плода, а также хронической внутриутробной гипоксии плода, обусловленной нарушениями процессов микроциркуляции, прогрессирующими при сахарном диабете, особенно осложненном диабетическими микроангиопатиями или развитием поздних токсикозов.

Особенности микроциркуляции у беременных, больных сахарным диабетом

В 1961 г. Е. П. Романова и Л. М. Болоховитинова выдвинули предположение о том, что в формировании диабетической фетопатии значительную роль играет хроническая гипоксия. Однако в связи с отсутствием достаточных фактических данных для обоснования этого предположения оно не получило широкого распространения.

Располагая в настоящее время значительно более широкими диагностическими возможностями, мы поставили перед собой задачу изучить характер микроциркуляторных нарушений у беременных, больных сахарным диабетом, роль этих нарушений в патогенезе диабетической фетопатии.

С этой целью у беременных, больных сахарным диабетом, были проведены комплексное изучение сосудистого и внутрисосудистого звеньев микроциркуляции путем оценки системных изменений микроциркуляторного русла методом биомикроскопии сосудов конъюнктивы глазного яблока с последующей их морфометрией (Н. Г. Титова), морфологическое и энзиматическое исследования сосудов эндометрия и плаценты (И. М. Грязнова и соавт., В. Г. Второва и И. Д. Чернова), а также оценка гемореологического статуса беременных, больных сахарным диабетом.

Исследование системных изменений всех звеньев микроциркуляторного русла у здоровых и больных сахарным диабетом беременных методом биомикроскопии сосудов конъюнктивы глазного яблока (Н. Г. Титова) позволило не только объективно оценить состояние микроциркуляции, но и проследить за его изменениями в динамике (табл. 16).

Из данных табл. 16 следует, что уже в первой половине беременности у больных сахарным диабетом отмечалось повышение ангуляризации и извилистости артерий, уменьшение диаметра артериол I порядка, увеличение коэффициента поперечной деформации артериол I и II порядка с замедлением в них кровотока и повышение дилатации сосудов отводящего звена.

Особенно выраженными были изменения сосудов капиллярного русла. Это проявилось в двукратном по сравнению с контролем снижении числа перфузируемых капилляров на 1 мм^2 поверхности, замедлении в них кровотока, имеющего прерывистый характер, появлении признаков агрегации форменных элементов крови (рис. 5, 6).

В то же время в отличие от здоровых женщин, у которых во второй половине беременности отмечается значительное компенса-

Таблица 16

Состояние сосудов конъюнктины глазного яблока у здоровых беременных и больных сахарным диабетом (M±m)

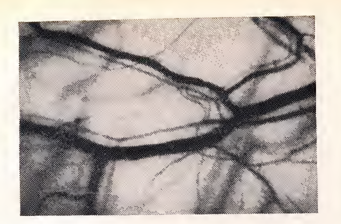
Вид сосудов	Диаметр сосудов, мкм			
	у здоровых при сроке беременности		у больных сахарным диабетом при сроке беременности	
	18—20 нед	34—36 нед	18—20 нед	34—36 нед
Артериолы:				
I порядка	18±0,3	22±0,5	16,4±3*	14±0,4*
II порядка	23,3±0,4	31±0,8	23±0,7	20±0,3*
Прекапилляры	11,6±0,3	13,8±0,3	12±0,3	10±0,2*
Капилляры	7±0,2	9,5±0,3	7±0,3	6±0,2*
Посткапилляры	16±0,4	16,6±0,4	17±0,3*	20±0,3*
Венулы:				
I порядка	25±0,7	31±0,8	29±0,4*	32±0,6*
II порядка	35±0,7	38±0,5	40±0,6*	44±0,8*

Примечание. Значком* отмечена достоверность различий по отношению к здоровым беременным.

торное увеличение количества перфузируемых капилляров и объема всех звеньев микроциркуляторного русла, изменения микроциркуляции при сахарном диабете приобретают явно выраженный патологический характер. Значительно уменьшается диаметр артериол I и II порядка, ток крови становится замедленным и прерывистым, увеличивается извилистость и дилатация сосудов отводящего звена, повышается агрегация форменных элементов крови, увеличивается количество сладжей (рис. 7 и 8).

Изменения капиллярного русла характеризовались нарастанием микроциркуляторных нарушений. В то время как у здоровых женщин число капилляров на 1 мм² поверхности к 34—36-й неделе по сравнению с началом беременности увеличивалось до 125%, при сахарном диабете оно, наоборот, уменьшалось до 66,6% с одновременным уменьшением их диаметра (при исходном диаметре капилляров, принятом за 100%, к концу беременности он составляет в контроле 135,7%, при сахарном диабете 85,7%).

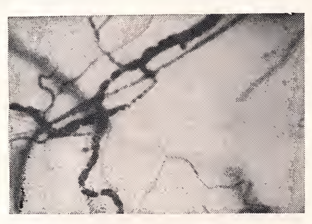
При морфологическом исследовании материала, полученного при биопсии матки у беременных, больных сахарным диабетом, и во время кесарева сечения, были отмечены процессы плазматического пропитывания и инсудации стенок сосудов, разрыхление и утолщение базальной мембраны, сегментарный и тотальный гиалиноз сосудистых стенок, пролиферация и десквамация эндотелия, а также десквамация перителия, что создавало картину, напоминающую таковую при диабетических васкулитах. При легких инсулинонезависимых и непродолжительных (до 5 лет) формах диабета в сосудах миометрия преобладали процессы плазморрагии с накоплением в их стенке ШИК-положительного вещества, дающего также положительную окраску на липиды.



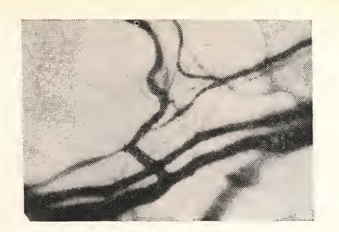
5. Участок микроциркуляторного русла конъюнктивы глаза здоровой женщины в конце первой половины беременности.

При инсулинозависимом диабете с длительностью заболевания до 19 лет в сосудах преобладали сегментарный склероз и гиалиноз вплоть до полной их облитерации. Таким образом, при сахарном диабете поражения сосудов матки подобны тем, какие развиваются в сосудах кожи, почек и сердца.

Патоморфологические изменения в плаценте носили полиморфный характер. Наряду с участками, имевшими относительно нормальную гистоструктуру, часто встречались участки с отеком стромы ворсин, с сохранившимися на значительном протяжении клетками цитотрофобласта, гипертрофией клеток синцития и большим количеством клеток Гофбауэра в строме ворсин. Эти изменения характерны для замедленного созревания ворсин. В то же время



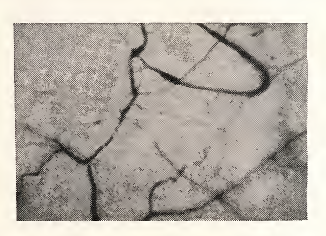
6. Дилатация и деформация сосудов отводящего звена микроциркуляторного русла конъюнктивы глаза больной сахарным диабетом в первую половину беременности.



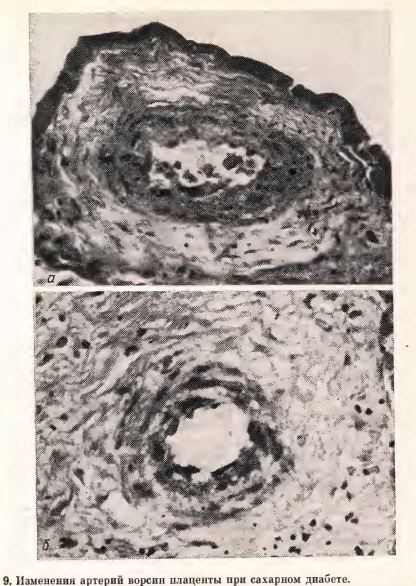
7. Расширение и извилистость посткапилляров конъюнктивы глаза здоровой женщины во вторую половину беременности.

в некоторых ворсинах были отмечены явления преждевременного созревания с резкой степенью дистрофии и атрофии синцития, а также склерозом стромы.

Особое внимание привлекали изменения сосудов микроциркуляторного русла (рис. 9). Нами были выявлены разнообразные расстройства микроциркуляции в виде резкого полнокровия, стазов, чрезмерно выраженного ангиоматоза, что особенно часто встречалось в плацентах с признаками ускоренного созревания. Отмечены сегментарное, местами диффузное утолщение базальных мембран капилляров, а в некоторых ворсинах — стеноз артериол и мелких артерий. Наряду с этим обнаружены плазморрагии, явления очагового гиалиноза в мелких артериях, нередко сочетав-



8. Увеличение извилистости и саккуляции посткапилляров и венул конъюнктивы глаза больной сахарным диабетом во второй половине беременности.



9. Изменения артерий ворсин плаценты при сахарном диабете.
а — отторжение эндотелиальных элементов, гибель гладкомышечных клеток; *б* — гибель и отторжение гладкомышечных элементов.

шиеся с выраженным отеком стромы ворсин. В эндотелии сосудов были выявлены явления дистрофии, пикноза, пролиферации и слущивания клеточных элементов, что можно рассматривать как типичное проявление диабетической ангиопатии.

Описанные изменения не полностью укладываются в картину эндартериита плацентарных сосудов, описанного в литературе.

Они, по-видимому, представляют собой реакцию сосудистого русла на обменные и гипоксические нарушения.

Большой интерес представляют результаты гистохимического изучения плацент при сахарном диабете. Было установлено, что наряду с умеренным и значительным снижением дегидрогеназной активности в одних ворсинах наблюдалось значительное увеличение содержания ферментов цикла Кребса в других. В ряде ворсин активность ферментов гликолиза и пентозного цикла сохранена больше. Наряду с этим наблюдались большие колебания в содержании щелочной фосфатазы. На участках, содержащих отечные ворсины с небольшим количеством сосудов, уровень ее был снижен, а на участках с ангиоматозом — резко повышен по сравнению с контролем.

Энзиматические изменения в плаценте отражают как собственно реакцию этого органа на гипоксию и нарушение обменного и гормонального гомеостаза, так и выраженные компенсаторно-приспособительные реакции плаценты. Таким образом, изменения, развивающиеся в плаценте при сахарном диабете, многообразны и являются результатом как дистрофических процессов, так и компенсаторно-приспособительных реакций.

При исследовании состояния внутрисосудистого звена микроциркуляции у беременных с сахарным диабетом установлены достоверное по сравнению с контролем увеличение содержания в крови фибриногена ($16{,}2\pm0{,}97$ мкмоль при сахарном диабете и $11{,}4\pm0{,}9$ в контроле; $P<0{,}05$), тенденция к повышению агрегации эритроцитов (соответственно $40{,}4\pm3{,}04$ и $35{,}3\pm3{,}48\%$), оптической плотности и структурной вязкости крови (соответственно $24{,}17\pm2{,}08$ и $18{,}31\pm4{,}17$ сП), снижение деформационных свойств эритроцитов (соответственно $44{,}8\pm2{,}9$ и $35{,}7\pm2{,}3$ ед.).

Адсорбируясь на поверхности эритроцитов, фибриноген способствует повышению агрегации эритроцитов, что увеличивает вязкость крови. В то же время ригидные, плохо деформирующиеся эритроциты медленно и с большим трудом циркулируют по микрососудам, а иногда и окклюзируют их. Таким образом, все эти гемореологические нарушения даже при небольшой их выраженности в значительной степени затрудняют процесс кровообращения.

К концу беременности отмечено выраженное нарушение процессов гемодинамики, при этом агрегация эритроцитов достигла $53{,}5\pm2{,}4\%$ опт. плотн., содержание фибриногена увеличилось до 686 ± 26 мг%, а структурная вязкость крови — до $27{,}5\pm2{,}32$ сП. Наряду с этим время прохождения 1 мл эритроцитной взвеси через фильтр увеличилось до $59\pm3{,}1$ с, что свидетельствует о выраженном снижении к концу беременности способности эритроцитов к деформации.

Максимальные показатели агрегации эритроцитов ($67{,}7\pm4{,}2\%$ опт. плотн.) были отмечены у беременных с диабетической ангиопатией, а наиболее высокая вязкость крови ($43{,}8\pm3{,}6$ сП) и низкий показатель деформации эритроцитов ($80\pm2{,}8$ с) наблюдались при декомпенсации диабета, что указывает на тесную взаимосвязь

между гемореологическими показателями и обменными процессами в организме беременных.

Можно считать, что при декомпенсированном диабете повышение ригидности эритроцитов, как правило, бывает обусловлено выходом K^+ из эритроцитов и замещением их Na^+, что приводит к внутриклеточному отеку и, следовательно, повышению ригидности эритроцитов. Кроме того, увеличение ригидности эритроцитов может быть связано с накоплением в них гликозилированного гемоглобина, что также свидетельствует о декомпенсации диабета. Все перечисленные выше изменения приводят к нарушению функционального состояния эритроцитов, замедлению и затруднению кровотока, что значительно затрудняет тканевый газообмен.

Следовательно, у беременных, больных сахарным диабетом, возникают значительные изменения в микроциркуляторном русле кровообращения, которые проявляются в сужении сосудов доставки и обмена, уменьшении числа перфузируемых капилляров. Эти нарушения прогрессируют во время беременности и имеют наиболее выраженный характер при диабетической микроангиопатии и декомпенсации заболевания. Системный характер этих нарушений был подтвержден нами при исследовании состояния сосудов матки и плаценты.

Следовательно, на основе проведенного исследования можно сделать вывод, что для беременных, больных сахарным диабетом, характерны выраженные нарушения всех звеньев микроциркуляции. Это резко ухудшает перфузию тканей матери и плода и приводит к развитию у них выраженной хронической гипоксии, ухудшая прогноз для матери и плода.

Доказательством наличия гипоксии у плодов при сахарном диабете матери можно считать очень низкую степень кислородной насыщенности как венозной (34,9±17,1%), так и артериальной (24,3±12,22%) крови при сохранении незначительной венозно-артериальной разницы и выраженном метаболическом ацидозе. Так, pH венозной и артериальной крови составлял соответственно 7,11±0,13 и 7,08±0,59, что сопровождалось заметным истощением щелочных резервов крови.

Сопоставление показателей дыхательной функции и кислотно-щелочного баланса пуповинной крови новорожденных при сахарном диабете матери, рожденных через естественные родовые пути и извлеченных при кесаревом сечении, показало, что изменение дыхательной функции крови не зависело от метода родоразрешения и, следовательно, не являлось результатом родового стресса, а было, по-видимому, обусловлено в основном нарушениями внутриутробного развития плода.

Следует отметить, что степень изменений дыхательной функции крови плода при наличии сахарного диабета у матери приближается к таковой у новорожденных, родившихся в состоянии выраженной асфиксии, отличаясь только более значительной степенью кислородного голодания и меньшими сдвигами кислотно-щелочного баланса.

Наличие хронического кислородного голодания у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, подтверждается также при кардиомониторном наблюдении за состоянием сердечно-сосудистой системы плода (монотонный характер КТГ, высокая частота патологических типов осцилляций, снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы плода, выявленное при проведении функциональных проб) и ультразвуковом сканировании (снижение двигательной активности, изменение характера дыхательных движений, гипертрофия сердца и т. д.).

Обобщая полученные данные, следует сделать заключение о том, что свойственная плодам от больных сахарным диабетом матерей функциональная дезорганизация их гормональных регуляторных систем, оказывая выраженное влияние на состояние обменных процессов, затрудняет процессы анте-, интра- и постнатальной адаптации и создает реальную угрозу развития энергетического дефицита у плода.

В связи с наличием у плодов ограниченных компенсаторных резервов возникновение серьезных осложнений беременности или диабета приводит, как правило, к быстрому и глубокому угнетению активности гормональных систем плода, а при выраженной декомпенсации диабета матери — к развитию у него относительной инсулиновой недостаточности. Обусловленные этими факторами срывы адаптации у плода являются одним из основных моментов в цепи нарушений, которые могут лежать в основе диабетической фетопатии.

При клинико-статистическом анализе, проведенном с целью определения факторов, оказывающих наиболее выраженное влияние на формирование диабетической фетопатии, было установлено, что наибольшая вероятность антенатальной гибели плода и возникновения пороков развития у него при ИЗД матери существует при: 1) состоянии кетоацидоза в первые недели беременности; 2) длительной тяжелой протеинурии; 3) наличии гипогликемических состояний и кетоацидоза в III триместре беременности; 4) длительной тяжелой гипертензии. При наличии таких осложнений, как значительное многоводие, высокая гипергликемия или диабетическая ангиопатия матери, вероятность антенатальной гибели плода была менее выраженной. Однако при сочетанном действии двух или нескольких перечисленных выше факторов отмечалось усиление их неблагоприятного влияния на плод, что резко ухудшило прогноз беременности для плода. Сходные результаты были получены и при анализе факторов, определяющих вероятность формирования пороков развития у плода.

На основании полученных данных можно считать, что непосредственными причинами антенатальной гибели или формирования пороков развития у плода чаще всего являются: 1) тяжелые нарушения раннего эмбриогенеза, обусловленные гормонально-метаболическими изменениями в организме матери (состояние кетоацидоза); 2) нарастание при сформировавшейся гиперактивности фетальных β-клеток энергетического дефицита плода, вызванное

снижением трансплацентарного перехода глюкозы (гипогликемические состояния матери) к плоду, что увеличивает гипоксию матери и плода. Кроме того, нарушение утилизации глюкозы приводит к необходимости переключения тканевой энергетики с углеводного на белковый и липидный обмен, что требует большего потребления кислорода и тем самым способствует нарастанию тканевой гипоксии. Увеличение гипоксии лежит также в основе повреждающего влияния на плод тяжелых и длительно существующих форм позднего токсикоза. Характерно, что частота поздних токсикозов особенно высока у больных с высоким уровнем гликемии во время беременности.

Декомпенсация сахарного диабета, приводя к выраженным ионным изменениям, способствует тем самым развитию поздних токсикозов беременных. В том же направлении проявляется и влияние микроциркуляторных нарушений, обнаруженных нами у больных сахарным диабетом беременных и особенно выраженных при декомпенсации диабета. Развившиеся на таком фоне тяжелые и длительно протекающие поздние токсикозы увеличивают хроническую тканевую гипоксию, свойственную больным сахарным диабетом беременным и их плодам. В свою очередь гипоксия является одним из патогенетических механизмов в развитии поздних токсикозов беременных.

Таким образом, между декомпенсацией сахарного диабета матери, нарушением у нее различных звеньев микроциркуляции и наличием хронической гипоксии у матери и плода существуют тесные и сложные причинно-следственные отношения, осложняющие развитие плодов и в ряде случаев приводящие к его гибели или формированию пороков развития. Большое значение при этом имеет суммарное влияние тех факторов, которые, обладая сравнительно небольшой информационной мерой относительно развития пороков или гибели плодов, тем не менее в совокупности создают тот фон, на котором формируется диабетическая фетопатия. В равной степени это относится и к детям, погибшим в первом периоде родов, у матерей которых были тяжелые формы сахарного диабета, осложнившегося развитием диабетических микроангиопатий и декомпенсацией в сочетании с прогрессирующими токсикозами беременных.

Несмотря на то что, на первый взгляд, основными причинами гибели детей во втором периоде родов и в раннем неонатальном периоде наряду с прогрессирующей перинатальной гипоксией чаще всего являлись такие акушерские осложнения, как слабость родовой деятельности и затрудненное выведение плечевого пояса плода, тем не менее развитие этих осложнений также тесно связано с особенностями гормонального статуса больных сахарным диабетом и их детей.

Свойственная больным беременным и роженицам значительно увеличивающаяся при декомпенсации сахарного диабета функциональная дезорганизация их гормональных систем приводит к недостаточной мобилизации и быстрой истощаемости компенсаторных

резервов, что обусловливает высокую частоту аномалий родовой деятельности, особенно вторичной слабости родовой деятельности. В то же время отмеченные нами, как и другими авторами, у потомства больных сахарным диабетом матерей гормональные нарушения, особенно ярко выраженные при декомпенсации диабета у матери, способствуют формированию различных проявлений диабетической фетопатии, в том числе макросомии. Кроме того, вызванное нарушением гормонально-метаболического гомеостаза у плодов неравномерное созревание их органов и систем обусловливает их значительную функциональную незрелость, не соответствующую гестационному возрасту ребенка. Это способствует развитию ателектазов, увеличению частоты дыхательных нарушений и повышает вероятность неонатальной гибели преждевременно рожденных детей даже при отсутствии у них асфиксии в момент рождения.

В связи с этим нередко наблюдающееся отсутствие у глубоконедоношенных детей, матери которых больны сахарным диабетом, асфиксии при рождении не исключает необходимости проведения у них соответствующих реанимационных мероприятий как меры профилактики прогрессирования ателектазов легких и развития респираторного дистресс-синдрома.

Проведенное исследование показало, что при сахарном диабете преждевременные самопроизвольные роды, резко ухудшающие прогноз для плода, часто начинаются без предшествующих клинических проявлений угрожающего прерывания беременности. Это определяет необходимость разрабатывать вопросы своевременной диагностики и лечения невынашивания беременности у женщин.

О патогенезе макросомии в литературе существует много противоречивых суждений. Большинство авторов, предлагая собственную концепцию развития диабетической макросомии, исходили при этом из результатов исследования какого-либо одного органа или одной системы ребенка. В противоположность этому нами был проведен сравнительный анализ комплекса гормональных и негормональных факторов, наиболее часто встречающихся у плодов с различной массой тела при рождении.

Установлено, что в формировании избыточной массы тела новорожденного участвуют гормоны поджелудочной железы и тесно с ними связанная аденилциклазная система. Так, была выявлена прямая корреляционная связь между массой тела детей (свыше 4000 г) и содержанием в крови С-пептида, глюкагона и цАМФ. Рождение детей-гигантов (масса тела свыше 4500 г при сроке беременности 36—37 нед) наиболее часто наблюдалось при небольшой длительности и более позднем начале заболевания, возникновении кетоацидоза в поздние стадии беременности, относительно умеренном уровне гипергликемии у матери. В то же время дети с массой тела при рождении менее 3000 г обычно рождались у матерей с длительным и лабильным течением диабета, осложненного диабетическими микроангиопатиями с наличием острого пиелонефрита и длительно протекающего позднего токсикоза.

Учитывая определенную направленность таких факторов, как длительное и лабильное течение диабета, осложненного диабетическими микроангиопатиями, и наличие длительно протекающего позднего токсикоза, можно полагать, что у этих беременных доминируют нарушения микроциркуляции. В связи с этим рождение детей с низкой массой тела, по-видимому, обусловлено влиянием хронической гипоксии, вызванной нарушениями микроциркуляции. В то же время высокие показатели липогенеза у плодов-гигантов от матерей с непродолжительным течением сахарного диабета и умеренной гипергликемией можно объяснить только в том случае, если учесть, что анаболическую активность фетального инсулина может стимулировать не только глюкоза, но и кетоновые тела матери. Возможность массивного перехода кетоновых тел от матери к плоду обусловлена часто наблюдающимися у беременных этой группы состояниями кетоацидоза.

Таким образом, вероятность рождения детей с определенной массой тела тесно связана с влиянием не одного, а целого комплекса взаимодействующих между собой факторов. С нашей точки зрения, преобладающее влияние того или иного патогенетического фактора зависит от того, на каком фоне происходит внутриутробное развитие плода. При этом возможны два основных варианта.

При неосложненном сахарном диабете матери преобладающая у нее гипергликемия или влияние нерезко выраженной, но возникшей на фоне нарушений липидного обмена гипергликемии стимулирует повышенную секреторную активность инсулярного аппарата плода, которая не уравновешивается адекватной секрецией контринсулярных гормонов (состояние гиперинсулинизма). В этом случае преобладает анаболическое действие инсулина и развивается макросомия плода.

При преобладании у беременных диабетической микроангиопатии, длительном течении диабета или присоединении тяжелого, длительно текущего позднего токсикоза в системе мать—плацента—плод возникают сосудистые изменения, которые приводят к нарушениям микроциркуляции и развитию хронической тканевой гипоксии. На этом фоне наблюдается снижение гормональных влияний на плод. В результате этого снижается активность процессов липосинтеза и дети рождаются с типичными проявлениями диабетической фетопатии, но с меньшей массой тела.

Следовательно, при формировании диабетической фетопатии на фоне различных сочетаний клинических форм чаще всего удается выявить ведущее значение функциональной дезорганизации гормональных систем плода с преобладанием активности инсулярного аппарата. Наряду с гормональными изменениями большую роль играет тканевая гипоксия. От того, какое из этих явлений преобладает, зависит степень выраженности диабетической макросомии.

Таким образом, результаты проведенного нами многофакторного анализа позволяют предложить собственное суждение относительно некоторых сторон патогенеза диабетической фетопатии.

Согласно полученным нами данным, в сложном комплексе причин, приводящих к формированию диабетической фетопатии, чаще всего проявляется прямое или опосредованное влияние одного из двух основных факторов — нарушений функционального состояния желез внутренней секреции и хронической тканевой гипоксии матери и плода.

Развитие у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, выраженной внутриутробной гипоксии подтверждается наличием у них низкой кислородной насыщенности крови и патологического некомпенсированного ацидоза, результатами динамического кардиомониторного наблюдения за функциональным состоянием плода, данными, полученными при патоморфологическом исследовании органов умерших детей.

При комплексном динамическом обследовании беременных, страдающих сахарным диабетом, были установлены значительные микроциркуляторные нарушения, являющиеся основой для развития хронической тканевой гипоксии у матери и плода. Обнаруженные нарушения затрагивают все звенья микроциркуляции, они нарастают по мере увеличения срока беременности и тесно связаны со степенью компенсации основного заболевания и наличием сосудистых осложнений диабета матери. Для гормонального статуса плодов от больных сахарным диабетом матерей наиболее характерно развитие повышенной секреторной активности β-клеток, поджелудочной железы, обусловленной инсулиновой недостаточностью и гипергликемией матери.

Развитие нерезко выраженного гиперинсулинизма при наличии умеренной хронической гипоксии у плодов от больных сахарным диабетом матерей следует рассматривать как своего рода компенсаторный механизм, позволяющий ослабить неблагоприятное влияние хронической внутриутробной гипоксии, вызванное нарушением процессов окисления в тканях.

Благодаря анаболическому действию инсулина плод как бы защищает себя от поступающей к нему от матери в больших количествах глюкозы (опасность развития гиперосмолярного синдрома), быстро ее ассимилирует путем активного включения избытка глюкозы в процессы липогенеза и глюконеогенеза. Так, восстанавливаются израсходованные под влиянием хронической гипоксии энергетические запасы плода. Однако при наличии выраженного гиперинсулинизма, особенно в условиях хронической тканевой гипоксии, колебания уровня глюкозы матери могут способствовать развитию у него гипогликемии и, следовательно, нарушению энергетического баланса.

В свою очередь угроза развития энергетического дефицита приводит к стимуляции такого мощного регуляторного механизма, как симпатико-адреналовая система. При этом резкая активация ранних этапов биосинтеза КА и повышение относительной активности адренергического звена САС способствуют усилению секреции СТГ, АКТГ и кортикостероидов. При сахарном диабете матери наиболее активным адаптивным фактором, по всей вероятности,

можно считать глюкокортикоиды, так как СТГ включается в компенсаторную реакцию позже, чем другие контринсулярные гормоны. В связи с этим обусловленное длительным напряжением, направленным на нормализацию энергообмена у плода, истощение секреторных резервов глюкокортикоидной функции коры надпочечников приводит к значительным нарушениям анте- и постнатальной адаптации плодов при сахарном диабете матери.

Таким образом, компенсаторная в начале своего развития реакция инсулярного аппарата плода на хроническую гипоксию в дальнейшем приобретает патологический характер. Следовательно, развившиеся у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, хроническая гипоксия и гиперфункция островкового аппарата поджелудочной железы при дальнейшем прогрессировании усиливают неблагоприятное влияние на организм плода.

В этих условиях происходит неравномерное и неполноценное развитие органов и функциональных систем плода. Так, рано развившаяся секреторная активность инсулярного аппарата плода стимулирует в свою очередь ускоренное морфофункциональное становление симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Доказательством этого служит не только повышение уровней АКТГ и кортизола, но и качественные изменения КА: для недоношенных плодов от матерей, больных сахарным диабетом, более характерно усиление биосинтеза А, что является особенностью доношенных детей.

Рано начинает функционировать также мочевыделительная система плода, что обусловлено необходимостью интенсивного выведения в околоплодные воды поступающей от матери глюкозы, для того чтобы предотвратить развитие у плода гиперосмолярного синдрома. В то же время активность сурфактантной системы по сравнению с таковой у здоровых новорожденных заметно снижена.

Неравномерное развитие органов и систем у плода при сахарном диабете матери приводит к рождению детей с признаками гиперфункции одних и гипофункции других органов, что резко нарушает становление у них процессов интра- и постнатальной адаптации и снижает их жизнеспособность. При этом в зависимости от тяжести, степени компенсации заболевания матери и наличия у нее сосудистых осложнений диабета пути развития диабетической фетопатии могут быть различными. Например, при ИЗД тяжелые и длительно существующие нарушения гемостаза у матери приводят к раннему развитию гиперактивности инсулярного аппарата плода, к более выраженному дефициту энергии и связанному с этим постоянному напряжению и последующему снижению реактивности гипофизарно-надпочечниковой системы плода. Выявленные нами в предыдущих исследованиях циркуляторные расстройства в надпочечниках плода, увеличение объема их кортикальной зоны, а также числа и объема фетальных клеток свидетельствуют о нарушении их функции, что оказывает неблагоприятное влияние на процессы метаболической адаптации этих детей.

Эти процессы находят свое выражение в особенностях течения периода новорожденности детей. Для них характерны более выраженная гипогликемия, а также более ранний и недостаточный для восполнения энергетических затрат липолиз.

Завершающим этапом подобного рода дизадаптаций, на котором эти изменения не только усиливаются, но и приобретают качественно иной характер, можно считать проявления диабетической фетопатии, развившиеся при декомпенсации диабета во время беременности.

Ярко выраженная катаболическая направленность обменных процессов в организме плода, наблюдающаяся на фоне максимального напряжения секреторной активности фетальных β-клеток поджелудочной железы и заметного, хотя и неадекватного, повышения уровня контринсулярных гормонов, свидетельствует о снижении биологического эффекта инсулина, т. е. о развитии относительной инсулиновой недостаточности. Таким образом, у плодов от матерей с декомпенсированным сахарным диабетом налицо явный срыв истощенных под влиянием тяжелого и длительно действующего метаболического стресса гормональных систем.

При ИНЗД выявленную у плодов гиперфункцию инсулярного аппарата нельзя объяснить только наличием гипергликемии у матери из-за относительно невысокого ее уровня. С нашей точки зрения, повышенная инсулярная активность у плода развивается под сочетанным влиянием нарушений углеводного и липидного обмена матери, в первую очередь высокого содержания СЖК.

Известно, что при легких формах сахарного диабета нарушения метаболизма липидов предшествуют нарушениям углеводного обмена. Свободно переходя от матери к плоду, СЖК стимулируют развитие у него гипертрофии и гиперплазии β-клеток, поджелудочной железы, что на фоне поступления от матери сравнительно небольшого количества глюкозы приводит к появлению у плодов несколько более низкого, чем при ИЗД, уровня гликемии.

Можно предположить, что у плодов от матерей с ИНЗД даже при некотором снижении у них уровня гликемии отмечается меньший энергетический дефицит, так как у них меньше выражен гиперинсулинизм и поступающие от матери СЖК служат тем дополнительным энергетическим материалом, который нормализует энергетический баланс. В связи с этим в данной группе мы не наблюдали такой активации САС, как при ИЗД, в то же время при наличии меньшего энергетического дефицита отмечалась более выраженная активность гипофизарно-надпочечниковой системы. Клинически это проявлялось меньшей напряженностью метаболических процессов в постнатальном периоде и большей выраженностью защитно-адаптивных реакций. Однако это не исключает опасности развития у таких плодов типичных проявлений диабетической фетопатии. Таким образом, необходимым условием снижения частоты перинатальной патологии у этих детей следует считать возможно более раннюю и полноценную нормализацию в первую очередь липидного обмена матери.

Что касается состояния плодов от матерей с сосудистыми осложнениями диабета, то для них характерны значительно более выраженные, чем в остальных группах, проявления хронической внутриутробной гипоксии. В то же время гормональные и метаболические изменения у них выражены меньше, чем у новорожденных от матерей с неосложненным диабетом.

Можно полагать, что при наличии сосудистой патологии у матери увеличивается функциональная недостаточность фетоплацентарной системы, в связи с чем затрудняется переход глюкозы от матери к плоду, поэтому у него менее выражены гиперинсулинизм и компенсаторная активация контринсулярных систем, а главную роль играет тяжело протекающая хроническая гипоксия.

ГЛАВА 4. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Данные литературы и собственные наблюдения о взаимном неблагоприятном влиянии сахарного диабета и беременности свидетельствуют о целесообразности оказания специализированной акушерской помощи таким больным. Первым и очень важным этапом такой специализированной помощи является амбулаторное звено, главным образом женская консультация.

Ведение беременных с сахарным диабетом в женской консультации

Значительную роль в системе охраны здоровья больных сахарным диабетом матерей и их детей играют женские консультации и детские поликлиники. Их задачами являются организация диспансерного наблюдения за больными сахарным диабетом женщинами детородного возраста и их лечение, тщательное ведение беременности у этих больных, своевременное выявление у беременных скрыто протекающих и явных форм сахарного диабета.

Выявление беременных со скрыто протекающими и клинически выраженными формами сахарного диабета проводят поэтапно.

На первом этапе основная задача — выявление беременных с повышенной степенью риска развития сахарного диабета. Вероятность возникновения заболевания определяют на основании ряда признаков, которые для удобства разделены следующим образом (Э. С. Антонова):

1) сведения, полученные при изучении анамнеза беременной: указания на отягощенный в отношении сахарного диабета или других обменных и гормональных нарушений семейный анамнез или наличие этих нарушений у самой беременной, отягощенное течение предыдущих беременностей (роды плодом с массой 4500 г

или повторное рождение детей с массой 4000 г и более, уродства плода, гибель плодов неясного генеза или наличие у них гиалиновых мембран), повышенная склонность к таким осложнениям беременности, как многоводие, поздние токсикозы, бактериурия, невынашивание, появление во время предыдущих беременностей жалоб на слабость, жажду, зуд, полиурию и т. д.;

2) наличие тех же осложнений, но выявленных во время данной беременности;

3) результаты лабораторных исследований, в первую очередь выявление глюкозурии, особенно если она наблюдалась ранее, возникла с ранних сроков беременности и имеет прогрессирующий характер.

При наличии одного или нескольких перечисленных выше симптомов беременную следует отнести в группу повышенного риска в отношении сахарного диабета, при этом требуется дальнейшее ее обследование.

На втором этапе определяют уровень сахара в крови и моче. При повторном выявлении в крови повышенного содержания глюкозы (свыше 5,5 ммоль/л натощак) и глюкозурии следует ставить диагноз сахарного диабета.

При выявлении у беременной нормогликемии и глюкозурии, а также при наличии отягощенного анамнеза и отсутствии явлений глюкозурии показано определение толерантности к углеводам (третий этап обследования). С этой целью обычно применяют тест толерантности к глюкозе (ТТГ), который заключается в следующем. На фоне соблюдения беременной в течение 3 дней обычной диеты и привычного режима определяют содержание сахара в крови утром натощак, а затем через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после нагрузки 50—100 г глюкозы (в зависимости от массы тела беременной), растворенных в 250 мл воды. В день проведения ТТГ рекомендуется также исследование суточной мочи на сахар. В качестве скрининг-теста можно проводить ТТГ с тремя определениями уровня гликемии: натощак, через 1 и 2 ч после приема пищи. Толерантность к глюкозе считается нарушенной в тех случаях, когда натощак уровень глюкозы в плазме крови меньше 7,8 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы не ниже 7,8—11,1 ммоль/л. Если уровень сахара в крови превышает физиологический только в одной точке кривой, то такая кривая считается сомнительной. Необходимо помнить, что устанавливать или отвергать диагноз сахарного диабета на основании однократного исследования уровня гликемии или проведения ТТГ нельзя из-за возможности случайных ошибок. Необходимо располагать одинаковыми результатами минимум двух исследований.

Организация диспансерного учета женщин детородного возраста, больных сахарным диабетом, и наблюдения за ними преследуют следующие цели. Необходимо заблаговременно, еще до наступления беременности, выявить женщин, больных сахарным диабетом, которым по состоянию здоровья или в связи с неблагоприятным для потомства прогнозом рождение детей противопоказано.

Этих женщин надо убедить в необходимости тщательно предохраняться от беременности и в первую очередь рекомендовать им пользоваться соответствующими контрацептивами (гормональную контрацепцию этим больным применять нельзя).

Противопоказания к сохранению беременности при сахарном диабете следующие:

1) наличие прогрессирующих сосудистых осложнений диабета (прогрессирующая ретинопатия, интеркапиллярный гломерулосклероз с почечной недостаточностью и гипертензией);

2) наличие инсулинорезистентных и лабильных форм сахарного диабета;

3) наличие диабета у обоих супругов;

4) сочетание сахарного диабета и резус-сенсибилизации матери, которое значительно ухудшает прогноз для плода;

5) сочетание сахарного диабета и активного туберкулеза легких, при котором беременность нередко приводит к тяжелому обострению процесса;

6) наличие в анамнезе у больных с компенсированным во время беременности диабетом повторных случаев гибели плодов или рождения детей с пороками развития.

Второй важной задачей работы женской консультации с больными сахарным диабетом детородного возраста является заблаговременная санация стремящихся к материнству больных, которым сохранение беременности в данное время не противопоказано. В этой работе должны участвовать врачи многих специальностей (эндокринологи, офтальмологи, невропатологи, нефрологи, а в ряде случаев желательна и медико-генетическая консультация). Ведение беременности у больных сахарным диабетом осуществляют в условиях амбулаторного и стационарного наблюдения.

При первой явке в женскую консультацию после установления беременности и возможно более точного определения ее срока следует предупредить больную об осложненном течении беременности и родов при этом заболевании, нередко сомнительном прогнозе для плода и предложить прервать беременность. При настойчивом желании женщины сохранить беременность ее необходимо направить в стационар.

Амбулаторное наблюдение за беременными в первую половину беременности следует проводить не реже 2 раз в месяц, во вторую — еженедельно. На амбулаторных приемах беременную осматривают совместно акушер и эндокринолог, которые на основании данных обследования и результатов лабораторных исследований корригируют дозировку инсулина, дают больной необходимые рекомендации, а при осложненном течении беременности или сахарного диабета направляют ее в стационар для проведения необходимого лечения. Следует иметь в виду, что в связи с повышенной склонностью беременных, больных сахарным диабетом, к развитию тяжелых форм позднего токсикоза и других осложнений беременности необходимо строго следить за динамикой массы их тела и артериального давления, производить анализы мочи и

крови, а также наблюдать, чтобы беременная соблюдала предписанный ей режим.

Кроме того, со II триместра беременности повышенное внимание врача должно быть направлено на своевременное выявление и лечение самых начальных проявлений угрожающего прерывания беременности. В связи с крайне неблагоприятным исходом беременности при диабете для плода вопрос о самопроизвольных преждевременных родах при этом заболевании в настоящее время должен рассматриваться как один из наиболее важных в акушерской диабетологии, тем более что у многих больных сахарным диабетом беременных преждевременное прерывание беременности начинается с дородового излития околоплодных вод.

Для практических целей при работе в условиях женской консультации или поликлиническом наблюдении за беременными, больными сахарным диабетом, при собирании дополнительного диабетического анамнеза рекомендуем использовать следующие вопросы.

Схема сбора дополнительного диабетического анамнеза

1. Есть ли в семье беременной больные сахарным диабетом, наблюдается ли семейное предрасположение к ожирению, фурункулезу?
2. Отмечались ли у беременной ожирение, фурункулез до настоящей беременности?
3. Каковы течение и исходы предыдущих беременностей (течение беременностей, родов, масса тела и рост новорожденных, состояние их при рождении, дальнейшее развитие детей)?
4. С какими моментами (инфекция, физическое или психическое перенапряжение) беременная связывает возникновение сахарного диабета?
5. Какие жалобы отмечались к моменту развития заболевания (жажда, общая слабость, уменьшение массы тела, чувство голода или отсутствие аппетита, кожный зуд, фурункулез)?
6. Каково было содержание сахара в крови и моче при выявлении сахарного диабета?
7. Какая доза инсулина была назначена при выявлении заболевания?
8. Каковы показатели сахара в крови и моче? Какова была дозировка инсулина с момента выявления сахарного диабета до настоящей беременности?
9. Отмечалась ли склонность к ацидозу или гипогликемическим состояниям?
10. Соблюдала ли женщина с момента выявления заболевания диету?
11. Где наблюдалась больная по поводу сахарного диабета?
12. Госпитализировалась ли в эндокринологические отделения по поводу сахарного диабета и чем обусловлена госпитализация?
13. Отмечались ли осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, диабетический полиневрит, жировая дистрофия печени)?
14. Каким было течение диабета во время предыдущих беременностей?
15. Каким были уровень сахара в крови и моче, а также доза инсулина перед настоящей беременностью?
16. Каковы содержание сахара в крови и моче, а также доза инсулина в первые недели беременности?

Ведение беременных, больных сахарным диабетом, в условиях стационара

Цели первой госпитализации следующие: 1) тщательное клиническое обследование, позволяющее выявить сопутствующие заболевания, собрать акушерский и диабетический анамнез, определить

степень риска данной беременности и решить вопрос о целесообразности ее сохранения; 2) определение оптимальной для беременной дозировки инсулина; 3) проведение курса профилактического лечения с целью предотвратить развитие осложнений.

Курс профилактического лечения беременных, больных сахарным диабетом, включает оксигенотерапию, витаминотерапию (обязательное назначение витаминов группы В, рутина, аскорбиновой кислоты и витамина Е), терапию липотропными веществами.

Кроме того, женщины, больные сахарным диабетом, должны быть в общих чертах ознакомлены с особенностями течения беременности при этом заболевании. Их внимание обращают на то, что прогноз беременности во многом зависит от их сознательного отношения к рекомендациям врача.

При первой госпитализации, помимо обследования по общепринятой схеме, проводят:

1) обязательное, не реже 2 раз в неделю, определение полного суточного гликемического и глюкозурического профиля больной, наличия ацетона в моче и содержания кетоновых тел в крови;

2) обязательное, даже при отсутствии жалоб и нормальных показателях общего анализа мочи, проведение детального обследования функции почек (определение количества белка в суточной моче по методу Лаури, клиренса эндогенного креатинина, проведение иммунохимического анализа мочи, количественное исследование осадка мочи на наличие бактериурии, определение вида бактерий и их чувствительности к антибиотикам). Это позволяет определить тот фон, на котором будет развиваться беременность, предвидеть возможность развития позднего токсикоза и обострения пиелонефрита;

3) динамическое применение ультразвукового сканирования в ранние сроки беременности, что позволяет более точно определить срок беременности и нарушение развития плодного яйца, которое может привести к прерыванию беременности.

4) динамический контроль за системными изменениями микроциркуляторного русла методом биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока с регистрацией признаков сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых изменений;

5) изучение гемореологических показателей, в первую очередь таких, как агрегационная активность эритроцитов, предел текучести и содержание фибриногена.

Два последних метода обследования позволяют в ранние сроки беременности определить характер и выраженность системных изменений микроциркуляции, нарушений реологических свойств крови, которые обусловливают циркуляторные расстройства и приводят к развитию хронической гипоксии у матери и плода.

Исследования не всегда могут быть в полном объеме осуществлены в условиях родильных и даже терапевтических отделений общего типа. В связи с этим, для того чтобы облегчить выявление беременных с особо высокой степенью риска (что на ранних эта-

пах беременности позволяет решить вопрос о целесообразности ее сохранения), мы разработали комплекс прогностических таблиц, основанных на определении информативной значимости различных факторов, полученных при анализе данных анамнеза и результатов клинического обследования больных.

Если полученная при суммировании информационной меры отдельных факторов искомая сумма ($T_{иск.}$) будет превышать критическую сумму ($T_{кр.}$), которая занимает пограничное положение между суммой информационных мер всех исследуемых факторов в группах с благоприятным (T^+) и неблагоприятным (T^-) исходом беременности, то вероятность неблагоприятного исхода беременности будет очень велика. В ранние сроки беременности это позволяет ставить вопрос о ее прерывании, а в тех случаях, когда возможность прерывания беременности упущена, увеличивается настороженность врача в отношении ранних проявлений фетоплацентарной недостаточности и необходимости ее профилактики и лечения. Учитывая, что развитие кетоацидоза в начале беременности представляет собой значительную опасность для плода, мы рассматриваем появление этого осложнения в первые недели беременности как противопоказание к ее сохранению.

Необходимость повторной госпитализации во второй половине беременности обычно бывает обусловлена ухудшением течения сахарного диабета или появлением осложнений беременности, что требует тщательной коррекции доз инсулина, повторения соответствующего обследования и лечения с обязательным применением антигипоксической терапии. Если есть возможность, то целесообразно проводить индуктотермию околопочечной области. Очень хороший эффект как у больной матери, так и у плода наблюдается при применении гипербарической оксигенации [Жданов Г. Г., Николаева Е. Е., 1981; Жданов Г. Г. и др., 1982], однако личного опыта по применению этого вида терапии у нас нет.

Согласно нашим данным, основанным на результатах кардиомониторного контроля и ультразвуковом сканировании, начиная с 31—32-й недели беременности значительно увеличивается частота осложнений беременности, нарастает плацентарная недостаточность, поэтому оптимальным сроком дородовой госпитализации при сахарном диабете (ИЗД и ГИЗД) мы считаем срок не больше 31—32 нед. Это обеспечит возможность полноценного и всестороннего клинического обследования беременных, постоянного тщательного наблюдения за их состоянием, проведения необходимых профилактических и лечебных мероприятий, особенно при выявлении поздних токсикозов и угрозы прерывания беременности, тщательной компенсации сахарного диабета.

В этот период врачи должны уделять особое внимание решению главной и самой трудной акушерской задачи—правильному выбору времени и метода родоразрешения таких больных. Важно не упустить момент, когда в связи с ухудшением состояния плода показано срочное родоразрешение, но при этом надо быть уверенным, что плод уже достаточно зрелый для того, чтобы адаптиро-

ваться к условиям внеутробного существования. Вследствие этого необходимо проводить постоянное тщательное наблюдение за функциональным состоянием плода и определять степень его зрелости, основываясь на результатах клинического обследования и тестах функциональной диагностики, направленных на оценку состояния фетоплацентарной системы.

Согласно нашим данным, одной из главных причин антенатальной гибели плода является развитие гипогликемического состояния у матери, что особенно опасно в конце беременности, поэтому в этот период необходимо усилить контроль за уровнем сахара в крови и моче и при необходимости повышать дозы инсулина постепенно.

При лечении поздних токсикозов следует обращать особое внимание на улучшение почечного кровообращения, нормализацию процессов микроциркуляции и не увлекаться применением диуретических средств, так как при этом заметно уменьшается возможность реабсорбции в почечных канальцах.

Оценка состояния фетоплацентарной системы и степени зрелости плода при сахарном диабете матери. Наблюдение за функциональным состоянием плода и оценка состояния фетоплацентарной системы у беременных с сахарным диабетом затруднены тем, что не все критерии, применяемые в акушерстве, могут быть использованы для характеристики беременных с данным заболеванием. В связи с этим возникла необходимость апробации при сахарном диабете различных тестов функциональной диагностики и выработки критериев, адекватно отражающих величину исследуемых параметров. С этой целью нами был проведен сравнительный анализ и разработаны соответствующие критерии оценки функционального состояния плода и фетоплацентарной системы по следующим методикам:

1) исследование эндокринной функции фетоплацентарной системы методом кольпоцитологии, а также определение в крови беременных уровня плацентарного лактогена; 2) изучение функционального состояния и характера реакций сердечно-сосудистой системы плода на различные раздражители, характеризующих уровень адаптивных резервов плода, путем динамического кардиомониторного контроля.

Проведенные нами у 50 беременных, больных сахарным диабетом, кольпоцитологические исследования позволили установить, что, так же как и в других группах беременных с высокой степенью риска перинатальной патологии, наиболее неблагоприятными для прогноза беременности являются цитолитический, регрессивный мазок и мазок, не соответствующий сроку беременности. Наличие этих мазков следует рассматривать как показание к ускоренному родоразрешению (табл. 17).

Содержание плацентарного лактогена в крови у обследованных нами больных с ИЗД при сроке беременности 35—36 нед составило 9,57±3,8 мкг/мл (в контрольной группе 12,5±4,9 мкг/мл), а в конце второго периода родов — 10,39±2,5 мкг/мл.

Таблица 17

Исходы родов для плода при различных типах кольпоцитограмм у беременных, страдающих сахарным диабетом

Тип кольпоцитограмм	Число беременных при сроке беременности		Исходы беремености для плода				
	32 нед	35—37 нед	оценка по шкале Апгар (M±m)	асфиксия при рождении		Течение периода новорожденности и причины смерти	выписаны домой
				острая	хроническая		
Тип, соответствующий прогрессирующей беременности	18	3	0,7±0,4	—	—	Удовлетворительное	3
Тип с преобладанием глубоких клеток	8	5	6,4±0,4	—	—	»	5
Регрессивный тип	9	12	5,4±0,5	2	2	Один из 2 детей с диагнозом хронической гипоксии умер на 3-и сутки Один ребенок родился без асфиксии, умер на 2-е сутки (РДС)	10
Цитолитический тип	15	16	6,2±0,5	3		Один случай антенатальной смерти Один ребенок, родившийся с асфиксией, умер на 2-е сутки Один ребенок умер от пневмонии Один ребенок умер в антенатальном периоде Один ребенок с внутриутробной хронической гипоксией умер в родах	13
Мазок, не соответствующий сроку беременности	—	14	0,08±0,3	1	1	Пять детей умерли в неонатальном периодо	

Полученные нами данные существенно не отличались от таковых, полученных в общей популяции беременных. Однако следует учитывать данные литературы о существовании зависимости между уровнем плацентарного лактогена, компенсацией сахарного диабета, массой тела плода и плаценты. В связи с этим, учитывая наличие диабетической макросомии, функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете, определяемое по содержанию плацентарного лактогена, целесообразно оценивать в комплексе с другими показателями.

Были проведены также динамическое изучение и сравнительный анализ кардиотокографических (КТГ) кривых, записанных при сроке беременности 34—36 нед у 30 здоровых женщин и 70 больных сахарным диабетом, беременность у которых закончилась неосложненными родами через естественные родовые пути и рождением ребенка без признаков асфиксии.

Проведенные исследования позволили прийти к заключению, что КТГ-кривые у больных сахарным диабетом беременных, даже при благоприятном для плода исходе родов, существенно отличаются от таковых в контроле. Для КТГ-кривых, записанных у этих беременных, характерно достоверное снижение плотности волнообразного типа осцилляций и заметное повышение плотности патологически суженных осцилляций (особенно немого или силентного типа). Вследствие этого КТГ-кривые приобретают монотонный характер. Обращает на себя внимание и достоверное снижение двигательной активности плода (табл. 18).

Особый интерес для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы представляло изучение изменения частоты сердечных

Таблица 18

Особенности КТГ плодов от беременных, больных сахарным диабетом (M±m)

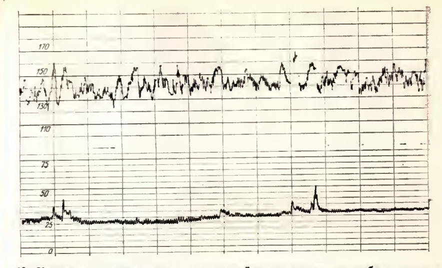
Группа обследованных плодов	ЧСС	Тип осцилляций, %				Двигательная активность плода, шевеления
		волнообразный	«скачущий»	суженный волнообразный	«немой»	
Плоды здоровых матерей	138,8±84	59,4±6,4	17,6±5,1	18,2±5,6	4,8±2,6	10,4±1,2
Плоды матерей, больных сахарным диабетом	142,2±16,3	24,6±3,5	23,5±5,0	25,6±3,7	26,3±2,7	5,6±0,9
Достоверность различий между показателями (P)	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

сокращений (ЧСС) в ответ на действие различных эндогенных (шевеление плода) или экзогенных (повышение тонуса матки, вызванное внутривенным капельным введением окситоцина) раздражителей. Было установлено, что у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, изменение ЧСС в ответ на шевеление были более выражены, чем у плодов от здоровых беременных (уменьшение до 70 ударов в 1 мин при сахарном диабете и до 100 ударов в контроле), и не сопровождались, как у последних, компенсаторными акцелерациями. В то же время вследствие ограниченных резервов фетоплацентарной системы и неполноценности реакций адаптации у плодов при сахарном диабете матери даже кратковременное нарушение оксигенации, вызванное повышением тонуса матки, приводило к появлению поздних тяжелых децелераций, свидетельствовавших о серьезном нарушении функционального состояния плода (рис. 10, 11, 12).

Особенно неблагоприятное влияние на состояние плода оказывала декомпенсация диабета матери. У этих больных плотность патологических осцилляций «немого» и «скачущего» типов достигала 25,3±7,0 и 27,6±5,0%, в то время как эти показатели у плодов от матерей с компенсированным диабетом составляли соответственно 6,0±3,5 и 17,8±5,0% ($P<0,05$). Наряду с этим по мере увеличения срока беременности, особенно после 35 нед, отмечалась тенденция к снижению плотности волнообразного типа осцилляций, что свидетельствовало о заметном нарастании гипоксии плода.

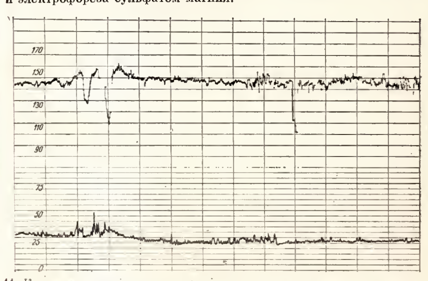
Для того чтобы определить, какие показатели КТГ могут свидетельствовать об угрожаемом состоянии плода, был проведен ретроспективный анализ КТГ-кривых у беременных, больных сахарным диабетом, у которых отмечалась гибель плода в антенатальный период. Повышение плотности «немого» типа осцилляций свыше 40%, его трансформация в «скачущий» тип (мобилизация последних компенсаторных резервов плода), снижение двигательной активности плода до трех шевелений за время регистрации КТГ, ареактивность плода (отсутствие изменений ЧСС при шевелении или проведении функциональных проб), значительное уменьшение ЧСС в ответ на повышение тонуса матки свидетельствовали о нарастающей гипоксии плода и были расценены как показание к срочному родоразрешению. Выраженное уменьшение базальной ЧСС наблюдалось нами в преагональном периоде, поэтому его нельзя рассматривать как ранний диагностический признак.

Независимо от применения тестов функциональной диагностики в последние годы большое внимание стали уделять регистрации двигательной активности плода, которая нередко изменяется раньше, чем выявляются нарушения со стороны деятельности сердца. В связи с большой диагностической ценностью этого признака мы рекомендуем у всех беременных с сахарным диабетом после 32-й недели регистрировать частоту шевелений. Параллельно проводят регистрацию частоты шевелений на КТГ-кривых и при ультразвуковом сканировании.

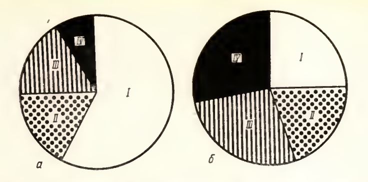


10. Кардиотахограмма плода от здоровой матери при сроке беременности 36 нед.

При тенденции к снижению двигательной активности плода или к повышению плотности патологических типов осцилляций необходимо усилить антигипоксическую терапию. Широко используют постельный режим в положении на боку, оксигенотерапию, антигипоксические средства (сигетин, корглюкон, эуфиллин, курантил). Хороший эффект дает одновременное применение сигетина и электрофореза сульфатом магния.



11. Кардиотахограмма плода от больной сахарным диабетом при сроке беременности 36 нед. Монотонный тип КТГ при увеличении плотности «немого» типа осцилляций.



12. Плотность различных типов осцилляций при кардиотахографии плодов здоровых и больных сахарным диабетом матерей.

а — здоровые беременные, б — беременные, больные сахарным диабетом; I — волнообразный тип осцилляций, II — «скачущий», III — суженный волнообразный, IV — «немой».

Прогрессивное урежение или отсутствие шевелений плода даже при хорошем ее сердцебиении является показанием к срочному повторению комплекса мероприятий по лечению внутриутробной гипоксии плода, при этом сигетин лучше вводить капельно (4 мл 2% раствора сигетина в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы). Если в течение нескольких часов шевеление плода не улучшится, то при его достаточной зрелости необходимо ставить вопрос о досрочном родоразрешении. В тех случаях, когда симптомы гипоксии плода появляются раньше 36-й недели беременности или у врача нет уверенности в том, что срок беременности определен правильно, то во избежание рождения глубоконедоношенного, маложизнеспособного плода возникает необходимость определить степень его зрелости по данным рентгенологического исследования (наличие ядер окостенения в проксимальных эпифизах большеберцовых костей), характеру околоплодных вод или данным ультразвукового сканирования. Первые два метода могут быть применены в большинстве родовспомогательных учреждений.

Однако при этом следует учитывать, что нормативы, соответствующие определенному сроку беременности, у больных сахарным диабетом и здоровых женщин не всегда совпадают. Так, у женщин, больных сахарным диабетом, при сроке беременности 37 нед содержание в осадке околоплодных вод клеточных элементов сальных желез составляет 11±2,2%, отношение креатинина амниотической жидкости к креатинину крови матери равно 2,3±0,23, а средний балл при оценке пробы Клементса достигает 5,7. У здоровых беременных такие показатели отмечаются при сроке 35—35½ нед. Таким образом, для определения степени зрелости плода у беременных, больных сахарным диабетом, следует применять критерии, разработанные специально для этой категории больных.

Учитывая сказанное выше, мы поставили перед собой задачу изучить характер изменений состава околоплодных вод при сахар-

ном диабете в зависимости от срока беременности и на основании этого выработать критерии для определения степени зрелости плода у данных больных. Было проведено комплексное исследование околоплодных вод у 85 больных сахарным диабетом при сроке беременности 35—40 нед. Околоплодные воды для исследования брали в момент их отхождения, при амниотомии или путем амниоцентеза.

Концентрацию креатинина определяли по методу Йаффе. Учитывая возможность повышения уровня креатинина в околоплодной жидкости при высоком его содержании в крови матери, мы проводили определение содержания креатинина параллельно в околоплодных водах и в сыворотке крови роженицы. С нашей точки зрения, коэффициент креатинин вод/креатинин крови матери позволяет более точно оценивать истинное содержание плодового креатинина.

Для определения содержания фосфолипидов в околоплодных водах был использован тест пенообразования при разведении околоплодных вод 1 : 1, 1 : 3 и 1 : 4. Оценку полученных результатов проводили по модифицированной нами 9-балльной системе. Появление обильной стойкой пены по всей поверхности жидкости в любой пробирке оценивали в 3 балла, наличие пузырьков пены только по периметру — в 2 балла, появление прерванного кольца пузырьков—в 1 балл, наличие в пробирке единичных пузырьков— в 0,5 балла. Сумма баллов при оценке жидкости в трех пробирках от 6,5 до 9 соответствовала положительному тесту пенообразования, при сумме 3,5—6 баллов тест расценивали как сомнительный и при оценке меньше 3 баллов — как отрицательный.

Для цитологического исследования осадка амниотической жидкости применяли окраску 0,1% водным раствором Нильского голубого по методике Гордона. Содержание клеток сальных желез в амниотической жидкости больных сахарным диабетом в 34—35 нед было равно 2,0±0,6%, при сроке 36—37 нед оно повышалось до 11,2±2,2%, а к моменту своевременных родов достигало 17,0±±6,42%. По мере увеличения срока беременности было отмечено увеличение коэффициента креатинин вод/креатинин крови матери, который при сроке беременности 34—35 нед составлял 1,66±0,23, затем увеличивался до 2,15±0,17 и к 38—40-й неделе достигал 2,48±0,17.

Проведенный нами анализ клинического течения периода новорожденности показал, что при положительном результате «пенной» пробы (6,5—9 баллов) синдром дыхательных расстройств в легкой степени встречался у 15% детей, при сомнительном (4—6 баллов) — у 30% и при отрицательном (4 балла) — у 50%. Аналогичные результаты были получены при анализе отношений креатинин вод/креатинин крови матери. Так, при отношении, превышающем 2,5, синдром дыхательных расстройств наблюдался у 10% детей, при 2,0—2,5 — у 20% и при отношении менее 2 синдром дыхательных расстройств был отмечен у каждого второго ребенка.

Таким образом, при положительном «пенном» тесте, отношении креатинин вод/креатинин крови матери, достигающем или превышающем величину 2,3, и наличии в водах не менее 11% оранжевых клеток можно считать, что плод достаточно зрелый, и в этих случаях при необходимости можно ставить вопрос о досрочном родоразрешении беременной.

Содержание фосфолипидов целесообразно исследовать и после рождения ребенка, определяя его в аспирате из дыхательных путей или желудка новорожденного. Это обеспечит своевременное прогнозирование развития у него респираторного дистресс-синдрома и, следовательно, поможет правильно выбрать комплекс реанимационных и лечебных мероприятий.

Наблюдающаяся у новорожденных от больных сахарным диабетом матерей высокая частота респираторного дистресс синдрома (РДС), которая заметно превышает таковую в контрольной группе детей того же гестационного возраста, позволяет высказать предположение о том, что в основе недостаточной сурфактантной активности легочной ткани у плодов и новорожденных больных матерей лежит не только повышенное разрушение сурфактанта, вызванное влиянием декомпенсированного патологического ацидоза, свойственного потомству больных сахарным диабетом женщин, но и недостаточная секреторная активность гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы. Подтверждением этой точки зрения являются результаты исследований Brazy и соавт. (1978), которые обнаружили в околоплодных водах женщин, больных сахарным диабетом, заметное уменьшение по сравнению с контролем содержания кортизола, что тесно коррелировало с показаниями отношений лицетин/сфингомиелин. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения при увеличении угрозы преждевременных родов или при необходимости родоразрешения больных сахарным диабетом до 36—37-й недели беременности глюкокортикоидов для профилактики развития у новорожденных РДС. Согласно нашим наблюдениям, внутримышечное введение беременным 50—100 мг гидрокортизона или 12 мг дексаметазона в течение 2—3 дней перед родами способствует увеличению синтеза в легких сурфактанта и тем самым предотвращает развитие у новорожденных ателектаза легких. Однако применение глюкокортикоидов может способствовать нарастанию явлений позднего токсикоза и декомпенсации сахарного диабета. В связи с этим должен быть организован особенно строгий контроль за уровнем гликемического профиля и динамикой артериального давления у беременной, получающей глюкокортикоиды.

Применение ультразвукового сканирования значительно расширило возможности не только определения функционального состояния и степени зрелости плода, но и диагностики ранних проявлений диабетической фетопатии. Наиболее эффективным является динамическое ультразвуковое наблюдение за больными сахарным диабетом в возможно более ранние сроки беременности. Это позволяет с большей точностью определять гестационный возраст, так

как величина плода в ранние сроки беременности менее подвержена влиянию таких факторов, как тяжесть и степень компенсации диабета матери и наличие у нее диабетических ангиопатий.

Результаты проведенного в нашем отделении ультразвукового сканирования 100 здоровых и 145 больных сахарным диабетом беременных в динамике (В. Ф. Ордынский) подтвердили данные литературы о том, что из биометрических показателей, используемых для определения срока беременности, предполагаемой массы тела плода и проявлений диабетической фетопатии, наиболее стабильным является бипариетальный размер головки плода (БПР) (табл. 19).

При этом у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, между 27-й и 34-й неделей беременности увеличение БПР головки несколько опережало таковое в контроле (отношение БПР головки плода при сахарном диабете матери к таковому у здоровых плодов составляло 1,06—1,096), но после 34-й

Таблица 19

Биометрические показатели плодов от здоровых и больных сахарным диабетом матерей в различные сроки беременности

Срок беременности, нед	БПР, см		Диаметр, см			
			грудной клетки		живота	
	контрольная группа	больные ИЗД	контрольная группа	больные ИЗД	контрольная группа	больные ИЗД
22—23	5,48±0,67	5,35±0,36	5,3±0,7	5,04±0,52	5,59±0,68	5,6±0,55
24—25	5,82±0,45	5,7±0,8	5,78±0,53	5,64±0,67	5,59±0,59	6,06±0,92
26—27	6,53±0,65	6,2±0,51	6,24±0,75	6,08±0,73	6,66±0,72	6,66±0,76
28—29	7,0±0,6	7,03±0,48	6,85±0,56	7,19±0,21	7,32±0,64	7,96±0,24
30	7,1±0,82	7,34±0,29	6,92±0,89	7,67±0,65	7,4±0,85	8,35±0,76
31	7,46±0,6	7,5±0,27	7,31±0,65	8,44±1,04	7,77±0,68	9,25±0,91
32	7,96±0,55	7,98±0,15	7,65±0,7	9,38±0,76	8,13±0,75	9,95±0,62
33	7,96±0,7	8,13±0,2	7,88±0,77	9,84±0,88	8,41±0,86	10,53±1,03
34	8,19±0,54	8,18±0,37	8,21±0,85	10±1,1	8,74±0,95	10,61±1,3
35	8,49±0,39	8,3±0,31	8,28±0,6	9,73±1,01	8,91±0,55	10,56±1,08
36	8,49±0,41	8,42±0,32	8,7±0,59	10,08±0,76	9,34±0,57	10,77±0,8
37	8,84±0,42	8,55±0,35	9,07±0,66	9,93±1,08	9,87±0,62	10,58±0,88

недели темп роста головки плода при сахарном диабете матери заметно снижался.

Как показали проведенные исследования, у здоровых женщин по мере увеличения срока беременности отмечалось пропорциональное увеличение всех биометрических показателей плода, в то время как у больных сахарным диабетом выявлено наличие выраженной диспропорции между размерами головки и туловища плода, которая нарастала в основном за счет значительного увеличения размеров живота. Так, отношение поперечного размера груди и живота к бипариетальному размеру головки (Г/БПР и Ж/БПР) в III триместре беременности составляло в контрольной группе 0,98—1,02 и 1,04—1,02. В то же время у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, отношение Г/БПР, которое до 31-й недели беременности было ниже единицы, после 31-й недели увеличилось до 1,04—1,2. Еще более отчетливо было выражено у плодов этой группы увеличение размеров живота (отношение Ж/БПР при сроке беременности 31 нед составляло 1,23, а в более поздние сроки возрастало до 1,28—1,3) (табл. 20).

Таблица 20

Отношение диаметра грудной клетки и живота к БПР головки плодов от здоровых и больных сахарным диабетом матерей

Срок беременности, нед	Г/БПР		Ж/БПР	
	плода здоровых матерей	плода больных сахарным диабетом	плода здоровых матерей	плода больных сахарным диабетом
22—23	0,97	0,94	1,02	1,04
24—25	0,99	0,98	1,02	1,06
26—27	0,96	0,98	1,02	1,07
28—29	0,98	1,03	1,04	1,13
30	0,97	1,1	1,04	1,14
31	0,98	1,12	1,04	1,23
32	0,99	1,17	1,05	1,25
33	0,99	1,21	1,06	1,29
34	1,0	1,22	1,05	1,3
35	0,97	1,17	1,1	1,27
36	1,02	1,19	1,1	1,28
37	1,02	1,1	1,2	1,24

Таким образом, начиная с 30—35-й недели беременности у плодов от матерей, больных сахарным диабетом, при ультразвуковом сканировании становится отчетливо заметна выраженная диспропорция между размерами головки и туловища, что свидетельствует о нарастании признаков диабетической фетопатии. В связи с этим срок беременности 30—35 нед следует рассматривать как критический для внешнего проявления диабетической фетопатии. После 35 нед темп роста плодов при сахарном диабете матери снижается. По-видимому, это связано с влиянием на плод хроническ-

ской тканевой гипоксии, обусловленной нарастанием плацентарной недостаточности.

О нарастании признаков диабетической фетопатии, а следовательно, и об увеличении угрозы для плода, помимо изменений биометрических показателей, свидетельствуют также выраженная отечность мягких тканей (проявление двойного контура при визуализации головки, а иногда и живота плода), нарушение двигательной активности и темпа дыхательных движений плода.

Заметное влияние на биометрические показатели плодов от больных сахарным диабетом матерей оказывают тяжесть и степень компенсации заболевания у матери, а также наличие у нее сосудистых осложнений. Так, у плодов от матерей с ИНЗД выраженные проявления диспропорции обнаруживают приблизительно на 31—32-й неделе, при неосложненном ИЗД — на 30-й неделе, а при наличии диабетических ангиопатий — уже на 27-й неделе беременности. При гестационном диабете появление признаков диабетической фетопатии зависело от времени начала инсулинотерапии. При декомпенсированном диабете матери уменьшение БПР мы почти всегда наблюдали, начиная с 28-й недели.

Выбор срока и метода родоразрешения беременных с сахарным диабетом. Одним из основных акушерских вопросов при сахарном диабете беременной является предотвращение антенатальной гибели плода и обеспечение нормального развития в постнатальном периоде. Организация тщательного наблюдения за беременными, больными сахарным диабетом, более строгий подход к компенсации диабета вообще и при беременности в особенности, возможность более широкого использования в практике акушерской диабетологии современных методов функциональной диагностики — все это в значительной степени улучшило условия развития плода и расширило возможность акушеров более своевременно и адекватно оценивать его функциональное состояние. В связи с этим при неосложненном течении беременности и сахарного диабета, при относительно хорошем состоянии плода более обоснованным стало стремление акушеров максимально приблизить срок родоразрешения к концу беременности. Это способствует снижению частоты перинатальной патологии.

В то же время в результате применения методов функциональной диагностики, позволяющих реально оценивать резервы фетоплацентарной системы, и расширения наших представлений об особенностях гормонально-метаболических взаимоотношений между больной сахарным диабетом матерью и ее плодом установлено, что компенсаторные возможности таких плодов ограничены и недостаточно мобильны. Это в значительной степени снижает возможности плода противостоять той большой нагрузке, которую представляет собой родовой акт.

По мнению И. И. Бенедиктова, оптимальный срок родов при сахарном диабете, если плод созрел, составляют 36 нед, а Gabbe и J. Mestman (1977) утверждают, что роды при сахарном диабете раньше 38-й недели можно допускать только при доказанной зре-

лости легких плода. Согласно установкам Lange (1979), срок родов необходимо устанавливать в зависимости от тяжести диабета (37—40 нед).

Что касается метода родоразрешения, то по этому вопросу в литературе имеются большие разногласия. Согласно данным Е. Педерсен (1979), частота кесаревых сечений при сахарном диабете возросла с 11% в 1949—1955 гг. до 32% в 1956—1959 гг. и даже до 50% в более поздний период.

Lange и соавт. (1979) кесарево сечение применили у 49% беременных, больных сахарным диабетом. По данным И. И. Бенедиктова и соавт. (1980), процент кесаревых сечений при сахарном диабете составлял 15,2. М. В. Садаускас и соавт. (1980) приводят такие показатели: в 1968—1974 гг. частота кесаревых сечений при сахарном диабете равнялась 12,8%, родовозбуждение было проведено у 44,7% больных. Основным показанием к кесареву сечению было несоответствие размеров таза и плода (макросомия). Перинатальная смертность достигала 31,9%. В 1974—1977 гг. частота кесаревых сечений увеличилась до 26%, а родовозбуждение осуществлено у 70% больных. Основными показаниями к кесареву сечению были гипоксия плода и неэффективность родовозбуждения. Перинатальная смертность снизилась до 9,4%.

Таким образом, следует констатировать, что выбор оптимального срока и метода родоразрешения больных сахарным диабетом продолжает оставаться одной из наиболее трудных акушерских проблем.

Согласно современным представлениям, при тяжелых формах сахарного диабета, особенно в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом, необходимо стремиться путем строжайшего контроля за течением беременности и основного заболевания, постоянного наблюдения за функциональным состоянием плода, своевременного применения профилактических и терапевтических мер максимально пролонгировать беременность, с тем чтобы, учитывая ограниченные резервы больной матери и плода и высокую частоту осложнений в родах, применить для родоразрешения женщины кесарево сечение. В то же время при легких формах диабета и неосложненном течении беременности, хорошем функциональном состоянии плода и благоприятной акушерской ситуации можно допустить своевременные роды через естественные родовые пути.

Между этими двумя полюсами существует множество вариантов, которые приходится каждый раз выбирать, обязательно учитывая резервные возможности матери и плода, гестационный возраст и конкретную акушерскую ситуацию. Так, например, при тяжелом и лабильном течении сахарного диабета, которое является показанием к абдоминальному родоразрешению, часто невозможно пролонгировать беременность до необходимого срока. Здесь возникает своеобразный порочный круг, так как при декомпенсации течения диабета увеличивается тяжесть позднего токсикоза и под влиянием этих факторов ухудшается функциональное состо-

яние плода. Это приводит к необходимости досрочного родоразрешения таких больных. Преждевременное родоразрешение абдоминальным путем гарантирует в таких случаях извлечение живого ребенка, но значительно увеличивает угрозу развития у него синдрома дыхательных расстройств вплоть до летального исхода. В то же время роды через естественные родовые пути, обеспечивающие более полноценную подготовку недоношенного ребенка к условиям внеутробного существования, могут явиться непосильной нагрузкой как для матери, так и для плода.

Проведенные нами исследования показали, что декомпенсация сахарного диабета часто сопровождается слабостью родовой деятельности и, как правило, приводит к нарастанию гипоксии плода и асфиксии новорожденного даже при отсутствии акушерских осложнений. Таким образом, прежде всего необходимо провести достаточно полную компенсацию сахарного диабета еще в прегестационном периоде, а также в ранние сроки беременности, что возможно только при четкой организации всех этапов охраны здоровья больной сахарным диабетом матери и ее плода.

Как уже было отмечено выше, при благоприятном течении беременности и сахарного диабета, хорошем состоянии плода оптимальным для больных сахарным диабетом является срок родоразрешения, приближенный к своевременным родам (38 нед). Это способствует более быстрой и полноценной адаптации ребенка к условиям внеутробного существования.

При недостаточной компенсации диабета, прогрессировании осложнений беременности, при наличии отягощенного акушерского анамнеза, отсутствии условий для ежедневного контроля за функциональным состоянием плода при нарастающих явлениях гипоксии следует прибегать к досрочному родоразрешению, оптимальный срок для проведения которого 37 нед беременности. Родоразрешение больных сахарным диабетом раньше 36 нед оправдано только при явной угрозе для матери или плода, а возбуждение родов при сроке менее 35 нед допустимо лишь по очень серьезным показаниям со стороны матери (тяжелая декомпенсация диабета, прогрессирование диабетических ангиопатий, тяжелые формы поздних токсикозов). Беременные со скрыто протекающим и инсулинонезависимым диабетом при отсутствии у них тяжелых осложнений беременности, как правило, могут рожать своевременно.

В настоящее время показаниями к абдоминальному родоразрешению при сахарном диабете служат: 1) наличие сосудистых осложнений диабета, прогрессирующих во время беременности (диабетическая ретинопатия, интеркапиллярный гломерулосклероз); 2) наличие лабильного диабета со склонностью к кетоацидозу; 3) прогрессирующая гипоксия плода при отсутствии условий для срочного родоразрешения через естественные родовые пути и при сроке беременности не менее 36 нед; 4) наличие тяжелого, не поддающегося лечению позднего токсикоза беременных; 5) тазовое предлежание плода; 6) наличие гигантского плода.

Следует помнить, что у матерей, больных сахарным диабетом, незрелые дети, извлеченные с помощью планового кесарева сечения, значительно хуже адаптируются к условиям внешней среды, чем дети того же возраста, но рожденные через естественные родовые пути.

При появлении показаний к абдоминальному родоразрешению у больных сахарным диабетом со сроком беременности менее 37 нед можно (если к этому нет противопоказаний) начать с родовозбуждения, а после нескольких часов родовой деятельности перейти к выполнению кесарева сечения. В том случае, если операцию производят по показаниям со стороны плода или при наличии гигантского плода, чтобы обеспечить максимально бережное выведение ребенка, целесообразнее производить истмико-корпоральное кесарево сечение с нижнесрединным подходом.

Особенности ведения родов у больных сахарным диабетом. Реанимация и лечение новорожденных. Как показал проведенный нами анализ, при ведении родов через естественные родовые пути женщин с сахарным диабетом следует учитывать следующие особенности течения родового акта:

1) ограниченные энергетические ресурсы у больных сахарным диабетом часто обусловливают развитие у них при затянувшихся родах упорной слабости родовой деятельности, в связи с чем общая продолжительность родов не должна превышать 8—10 ч; в противном случае следует решать вопрос в пользу абдоминального родоразрешения;

2) присущая потомству больных сахарным диабетом матерей высокая степень риска значительно повышается в родах. В связи с этим требуется тщательное постоянное наблюдение за функциональным состоянием плода и регулярное проведение мероприятий по профилактике и лечению гипоксии;

3) характерная для сахарного диабета неполноценность сосудов предрасполагает к нарастанию в родах симптомов тяжелых токсикозов;

4) значительная эмоциональная нагрузка, отрицательное действие болевых раздражителей, повышенная мышечная нагрузка и естественное утомление роженицы нередко обусловливают развитие в родах декомпенсации сахарного диабета, что значительно ослабляет родовую деятельность.

Исходя из этих особенностей родового акта, следует дать следующие рекомендации:

1) необходима заблаговременная тщательная многодневная подготовка родовых путей беременной по одной из существующих схем. Отсутствие эффекта от повторного проведения мероприятий по созреванию шейки матки при необходимости срочного родоразрешения является показанием к кесареву сечению;

2) при подготовленных родовых путях родовозбуждение целесообразно начинать с амниотомии. Если через $1-1^1/_2$ ч после излития вод не разовьется эффективная родовая деятельность, то необходимо повторить создание гормонального фона и приступить

к медикаментозному родовозбуждению (внутривенное введение окситоцина или простагландинов) в сочетании с широким применением спазмолитических средств;

3) для предупреждения вторичной слабости родовой деятельности при затянувшемся первом периоде родов (особенно у первородящих) и при раскрытии шейки матки на 5—6 см, если не предполагается абдоминальное родоразрешение, необходимо обеспечить роженице отдых (введение ГОМК, виадрила и т. п.);

4) во время родов необходимо тщательно следить за состоянием матери и плода, регулярно осуществлять профилактику гипоксии плода, проводить терапию позднего токсикоза.

Наблюдение за состоянием плода значительно облегчается при возможности проведения кардиомониторного контроля. Уменьшение ЧСС в конце схваток (поздние децелерации) свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей плода, что следует расценивать как показание к кесареву сечению;

5) для профилактики тяжелой декомпенсации сахарного диабета необходимо регулярно определять у роженицы уровень гликемии (через 2—3 ч) и корригировать его назначением дробных доз инсулина или введением глюкозы. При затянувшемся периоде раскрытия, чтобы предупредить развитие кетоацидоза, следует под контролем кислотно-щелочного состояния применить ощелачивающую терапию;

6) при неподготовленных родовых путях, отсутствии эффекта от родовозбуждения или появлении симптомов нарастающей внутриутробной гипоксии плода необходимо закончить роды абдоминальным путем.

Поскольку у рожениц, страдающих сахарным диабетом, к концу родов часто развиваются такие серьезные осложнения, как слабость потуг, гипоксия плода и затрудненное выведение плечевого пояса, ведению второго периода родов должно быть уделено особое внимание. Для того чтобы предотвратить слабость потуг и обеспечить активную родовую деятельность к моменту рождения массивного плечевого пояса плода, необходимо при малейшей тенденции к ослаблению родовой деятельности в конце периода раскрытия приступить к ее активации окситоцином. Кроме того, нельзя забывать, что нарастание слабости родовой деятельности, как и гипоксии плода, часто является результатом декомпенсации диабета в родах, поэтому строгое наблюдение за течением основного заболевания и его коррекция часто приводят к улучшению акушерской ситуации. При отсутствии гипоксии плода не следует форсировать рождение головки, выводить ее целесообразнее в конце паузы между потугами. Это дает возможность плечевому поясу опуститься ниже, и тогда поворот плечиков плода по времени совпадает с потугой, что и обеспечит их рождение.

При появлении симптомов гипоксии плода или недостаточной эффективности потуг оперативное родоразрешение (акушерские щипцы) — более щадящий способ для плода, чем длительное врезывание головки в условиях нарастающей внутриутробной гипок-

сии. Чтобы предотвратить тяжелую внутриутробную травму и гибель плода при затрудненном выведении плечевого пояса, необходимо произвести эпизиотомию и срочно приступить к повороту плечиков и освобождению задней ручки плода с помощью ручных приемов.

Ведение последового и раннего послеродового периодов при сахарном диабете осуществляется по общим принципам, но с учетом повышенной склонности таких больных к послеродовой инфекции. В связи с этим целесообразно более широко и заблаговременно (при затянувшемся безводном периоде уже во время родов) применять антибактериальную терапию.

Основным принципом реанимации новорожденных у матерей, больных сахарным диабетом, является выбор адекватных реанимационных мероприятий в зависимости от состояния новорожденного, степени его зрелости, метода родоразрешения, компенсации заболевания и особенностей патогенеза диабетической фетопатии. Первой обязательной мерой является отсасывание содержимого из полости рта сразу же после рождения головки плода (плечевой пояс в этот момент еще не совершил поворота), а затем очень тщательное отсасывание содержимого из трахеи и желудка.

Опыт показывает, что у незрелых новорожденных удовлетворительное состояние в момент рождения часто является обманчивым. При отсутствии необходимой терапии состояние ребенка может быстро ухудшиться в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности. Вследствие этого у незрелых новорожденных (роды через естественные родовые пути раньше 36-й недели, а кесарево сечение — раньше 37-й недели беременности) для профилактики ателектаза легких необходимо проводить искусственную вентиляцию легких, даже при отсутствии признаков асфиксии. Зрелые новорожденные в такой терапии обычно не нуждаются.

Наличие легкой асфиксии у незрелых новорожденных, так же как и проявление выраженной асфиксии у более зрелых детей, необходимо расценивать как показание к немедленной интубации трахеи и применению аппаратного дыхания. Вопрос о прекращении искусственной вентиляции легких следует решать только после тщательной аускультации новорожденного в том случае, если дыхание хорошо проводится во всех отделах легких и отсутствует симптом крепитации. При этом восстанавливается хороший тонус и розовая окраска кожных покровов. В среднем аппаратное дыхание должно продолжаться не менее 20—30 мин. В течение этого времени следует принять меры для согревания новорожденного, так как переохлаждение ведет к снижению p_{O_2} и нарастанию ацидоза. В связи с тем что новорожденные от больных сахарным диабетом матерей, как правило, нуждаются в проведении инфузионной терапии, можно, перевязывая пупочный канатик, оставлять культю длиной не менее 10 мм.

После установления у незрелых или перенесших гипоксию новорожденных самостоятельного дыхания целесообразно применить у них метод создания положительного давления в дыхательных

путях на выдохе (метод Грегори), который является эффективным средством профилактики ателектаза легких и синдрома дыхательных расстройств. В особо тяжелых случаях, когда после экстубации и присоединения аппарата Грегори состояние ребенка вновь начинает ухудшаться, можно повторно интубировать новорожденного и продолжать аппаратное дыхание в течение более длительного времени.

Изучение особенностей дыхательной функции новорожденных у матерей, больных сахарным диабетом, показало существование у них длительно сохраняющейся дыхательной недостаточности, особенно выраженной у незрелых детей. Это является показанием к последующему проведению оксигенотерапии, но при этом необходимо помнить, что гипероксигенация не менее опасна, чем кислородная недостаточность.

Кроме того, для профилактики респираторных нарушений у незрелых новорожденных целесообразно непосредственно после рождения ребенка внутримышечно ввести ему гидрокортизон из расчета 5 мг на 1 кг массы тела. Такая терапия способствует увеличению образования в легких новорожденного антиателектатического фактора (сурфактанта). При тяжелом состоянии новорожденного введение этой же дозы гидрокортизона повторяют через 8 ч, а затем вплоть до 5-го дня жизни препарат вводят 2 раза в день, а с 5-го по 7-й день периода новорожденности дозу снижают (одна инъекция в день). Назначение кортикостероидов целесообразно также из тех соображений, что доминирующее у этих детей в раннем послеродовом периоде инсулярное влияние не уравновешивается компенсаторной активацией коры надпочечников, в результате может произойти, особенно при декомпенсации диабета у матери, нарушение энергетического гомеостаза ребенка.

При наличии симптомов гипогликемии, уровне глюкозы ниже 1,65 ммоль/л или значительном снижении ее концентрации по сравнению с исходными данными необходимо применить капельное введение глюкозы из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела ребенка вначале в виде 20%, затем 10% раствора. Введение глюкозы обычно продолжают до тех пор, пока уровень гликемии не поднимется выше 2,2 ммоль/л. Однако к проведению глюкозотерапии, направленной на устранение гипогликемии и нормализацию энергетического баланса новорожденных, следует подходить дифференцированно. Так, детям, у матерей которых наблюдается суб- и декомпенсированное течение диабета, введение глюкозы целесообразно начинать под контролем уровня гликемии через 1—2 ч после рождения (высокий уровень гликемии в пуповинной крови и резкое его падение после рождения). При ИНЗД матери формирование диабетической фетопатии происходит на фоне относительной гипогликемии плода, в связи с чем введение глюкозы этим детям показано уже в момент рождения.

При наличии у матери сосудистых осложнений сахарного диабета в патогенезе диабетической фетопатии плода доминирует влияние хронической гипоксии при сравнительно слабо выраженных

метаболических нарушениях. В связи с этим основное внимание лечащего врача должно быть направлено на обеспечение адекватной вентиляции легких, проведение массивной антигипоксической терапии и ликвидацию постгипоксических нарушений.

Согласно результатам наших наблюдений, метаболические и гемореологические изменения у потомства больных сахарным диабетом матерей характеризуются более низким уровнем гликемии, наличием выраженной гипопротеинемии, высоким гематокритом и повышенной вязкостью крови. В связи с этим у незрелых и перенесших асфиксию новорожденных, а также у новорожденных от матерей с декомпенсированным и осложненным диабетической микроангиопатией течением диабета для дальнейшей нормализации обменных процессов, улучшения микроциркуляции и ликвидации тканевой гипоксии целесообразно проводить комплекс лечебных мероприятий, разработанный Г. М. Савельевой и М. В. Федоровой для лечения постасфиктического синдрома. Для этого в вену пуповины или в вену головки вводят раствор альбумина (10 мг/кг) либо плазмы (8—10 мл/кг), 10% раствор глюкозы (10 мл/кг), гидрохлорид кокарбоксилазы (8 мг/кг). Повторное проведение ощелачивающей терапии во избежание развития алкалоза допустимо только под контролем показателей кислотно-щелочного состояния.

Для уменьшения опасности внутричерепных кровоизлияний целесообразно назначить внутримышечные инъекции 1% раствора викасола сразу после рождения, а также в первые 3 дня жизни. Затем ребенку в течение 7—10 дней назначают рутин, 5% раствор хлорида кальция и инъекции витаминов группы В. Для предупреждения отека мозга при выраженной гипергидратации вводят лазикс в сочетании с 5% раствором ацетата калия. При профилактике и лечении постгипоксической энцефалопатии хороший эффект дает оксибутират натрия (ГОМК).

Для ликвидации симптомов раздражения центральной нервной системы можно применять седуксен или, начиная со 2-го дня жизни, 25% раствор сульфата магния. При подозрении на внутриутробное инфицирование или аспирационную пневмонию показано применение антибиотиков широкого спектра.

Учитывая осложненное течение периода новорожденности, к грудному вскармливанию детей обычно приступают не ранее 4—6-х суток. После выписки из родильного отделения дети от больных с сахарным диабетом матерей нуждаются в длительном специализированном наблюдении, создании соответствующего режима, проведении общеукрепляющего, а при необходимости и специального лечения.

Лечение сахарного диабета и его осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде

Поскольку строгая компенсация сахарного диабета во время беременности, родов и в послеродовом периоде является важнейшим условием благоприятного исхода родов для матери и плода,

то мы считаем необходимым остановиться на особенностях лечения сахарного диабета у беременных, рожениц и родильниц.

Как следует из приведенных выше данных, при декомпенсации сахарного диабета матери ребенок находится под неблагоприятным воздействием относительной инсулиновой недостаточности в период внутриутробной жизни и выраженного гиперинсулинизма после рождения. В то же время у плодов от матерей с компенсированным во время беременности состоянием углеводного обмена гормональные и метаболические изменения по некоторым параметрам приближаются к таковым в контроле. На основании этого можно сделать вывод, что нормализация гликемии у матери хотя и является практически очень важным показателем, тем не менее не может гарантировать полной компенсации метаболизма сахарного диабета. Для достижения по-настоящему полноценной компенсации диабета у беременных необходимо стремиться к нормализации не только гликемических, но и липидных нарушений. Основные рекомендации для проведения инсулинотерапии у беременных, больных сахарным диабетом, можно сформулировать следующим образом:

1) необходимо стремиться к полной компенсации заболевания беременных (нормализация не только углеводного, но и липидного обмена) под тщательным метаболическим контролем путем проведения адекватной инсулинотерапии в сочетании с рациональным режимом и диетой;

2) необходимо добиваться, чтобы организм больных женщин был заблаговременно (еще до наступления беременности) адаптирован к условиям строгой метаболической компенсации сахарного диабета;

3) следует обязательно применять адекватную инсулинотерапию даже при легких формах сахарного диабета.

Впервые вопрос о необходимости максимальной компенсации углеводного обмена при сахарном диабете поднял В. Г. Баранов (1930), и в настоящее время эта точка зрения является общепризнанной. На основании результатов впервые проведенного при сахарном диабете комплексного изучения гормонально-метаболических взаимоотношений больной матери и ее плода нами обоснована необходимость более широкого подхода к понятию «компенсация сахарного диабета у беременных» с использованием в качестве критериев компенсации показателей не только углеводного, но и липидного обмена. Следует отдавать себе отчет в том, что выполнение этого требования является далеко не легкой задачей, для решения которой требуются перестройка ряда организационных мероприятий, настойчивая и целеустремленная работа всего медицинского персонала, высокая сознательность самой беременной.

Установлено, что на фоне длительной нормализации обменных процессов у беременных, больных сахарным диабетом, не наблюдается осложнений диабета, значительно реже встречаются такие осложнения беременности, как тяжелые формы диабетической

фетопатии. В связи с этим максимальная нормализация обменных процессов до наступления беременности, в течение всей беременности, во время родов и в послеродовом периоде является основным принципом лечения беременных, больных сахарным диабетом. Показателем достаточной компенсации диабета можно считать такое состояние углеводного обмена, при котором удается удерживать уровень глюкозы крови в течение суток в пределах от 4,4 ммоль/л (80 мг%) (натощак) до 6,6 ммоль/л (120 мг%). При этом нормальными показателями липидного обмена можно считать: для фосфолипидов 250 нг/мл, свободного холестерина 84 нг/мл, СЖК 56 нг/мл, ТГ 177 нг/мл, эфиров холестерина 226 нг/мл.

У беременных, склонных к развитию гипогликемических состояний или не имеющих возможности строго соблюдать рекомендованный режим в I триместре беременности, для профилактики гипогликемии допустимо несколько более высокое содержание сахара в крови (120—160 мг%, или 6,6—8,8 ммоль/л) с постепенным снижением концентрации до нормы во второй половине беременности.

Основой лечения сахарного диабета во время беременности является сочетание инсулинотерапии и рациональной физиологической диеты. Лечение пероральными антидиабетическими средствами при беременности противопоказано в связи с переходом их через плацентарный барьер и тератогенным действием. Инсулинотерапию при беременности надо начинать возможно раньше даже при легком течении заболевания. Чаще всего для лечения беременных применяют комбинацию инсулина короткого действия (простой бычий инсулин, свиной инсулин — суинсулин) с препаратами средней продолжительности действия (инсулин-цинк-суспензия аморфный — ИЦСА) или продленного действия (инсулин-цинк-суспензия кристаллический — ИЦСК, протамин-цинк-инсулин, суспензия инсулин-протамин — СИП).

Простой инсулин начинает действовать через 20—30 мин, максимум его действия наступает через 2—3 ч после введения, а общая продолжительность действия составляет в среднем 6—7 ч. Соответствующие показатели для полупролонгированного инсулина 1,6—7 и 12—16 ч. Сахаропонижающий эффект пролонгированных препаратов инсулина проявляется через 6—8 ч после инъекции, достигает своего максимума через 12—16 ч и прекращается через 24—30 ч.

В настоящее время достаточно широко проводят лечение двумя инъекциями (утром натощак и вечером) инсулина средней продолжительности действия (инсулин Б), а в случае появления в течение суток гипергликемических пиков их устраняют введением небольших (4—8 ЕД) доз быстродействующего инсулина. При стабильном течении диабета иногда ограничиваются одной инъекцией.

Лечить беременных только простым инсулином рекомендуется при непереносимости препаратов пролонгированного действия, при

наличии кетоацидоза и в раннем послеоперационном периоде, когда в связи с особой лабильностью обменных процессов возникает необходимость в частом изменении дозировки инсулина. Препарат и дозу вводимого инсулина определяют в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии.

При неустойчивом течении сахарного диабета и необходимости строгой его компенсации у беременных приходится часто определять уровень глюкозы в крови и моче: еженедельно в первой половине беременности и не реже 2—3 раз в неделю в конце ее.

Принимая во внимание снижение у беременных порога проходимости почек для сахара, при назначении инсулина лучше ориентироваться по уровню сахара в крови. В стационаре уровень сахара в крови и моче контролируют 5—6 раз в сутки как натощак, так и после приема пищи. В амбулаторных условиях приходится ограничиваться определением уровня гликемии натощак и содержания сахара в нескольких порциях суточной мочи. В связи с этим целесообразно шире практиковать проведение контроля за течением диабета самими беременными с помощью глюкотестов. При лечении препаратами пролонгированного действия обязательно следует определять уровень глюкозы в ночной порции мочи и в порции, собранной от момента пробуждения до утреннего введения инсулина. Это позволяет оценить, в какой степени сахаропонижающий эффект инсулина пролонгированного действия проявляется ночью и к моменту повторной инъекции.

В связи с лабильностью гликемического обмена и различной чувствительностью организма к препаратам инсулина готовых схем с указанием необходимых доз инсулина не существует. Их определяют в каждом конкретном случае в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии, исходя из примерного расчета 6—8 ЕД инсулина на каждые 2,75 ммоль/л глюкозы свыше физиологических форм.

Наличие глюкозурии (более 1,1%) во всех порциях мочи вызывает необходимость увеличения дозы инсулина (на 4—8 ЕД) при каждой инъекции. При увеличении (или снижении) уровня гликемии выше необходимых показателей в определенные часы требуется повышение (или снижение) той дозы инсулина, которая обеспечивает сахаропонижающий эффект в это время. Например, если относительно высокие показатели гликемии (больше 7,7—8,25 ммоль/л) и глюкозурии (1% или более) выявлены в дневное время, а ночью отмечается аглюкозурия, то необходимо увеличить утреннюю дозу полупролонгированного инсулина либо добавить инъекцию простого инсулина (6—8 ЕД) в обед, а вечернюю дозу полупролонгированного инсулина уменьшить во избежание развития гипогликемий в ночное время. После повторного определения гликемического и глюкозурического показателей дозу инсулина вновь корригируют, с тем чтобы добиться стойкой нормогликемии в течение суток.

Во время родов лечение проводят дробными дозами быстродействующего инсулина под контролем показателей гликемии (опти-

мальным уровнем глюкозы крови можно считать 120—160 мг%, или 6,6—8,8 ммоль/л). Иногда для достижения более стабильного эффекта в родах препараты пролонгированного действия полностью не отменяют, но значительно уменьшают дозу ИЦС и дополнительно назначают несколько инъекций простого инсулина. В том случае, если родовая деятельность развилась после введения полной суточной дозы инсулина, следует назначить внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы (в зависимости от уровня гликемии). Необходимо помнить о возможности развития в родах кетоацидоза и гипогликемических состояний, которые ухудшают состояние матери, плода и ослабляют родовую деятельность, а при кесаревом сечении значительно затрудняют ведение наркоза. В связи с этим для профилактики тяжелой декомпенсации диабета у роженицы необходимо определять уровень гликемии через 3—4 ч и корригировать его, назначая дробные дозы инсулина либо вводя 5% раствор глюкозы. При затянувшихся родах, чтобы предотвратить развитие кетоацидоза, можно провести роженице ощелачивающую терапию.

В первые дни после родов, особенно при абдоминальном родоразрешении, в связи со снижением у больных сахарным диабетом уровня гликемии дозу вводимого инсулина, как правило, уменьшают в 2—3 раза. В первые дни послеоперационного периода применяют простой инсулин. Значительная лабильность обменных процессов в этот период обусловливает необходимость проведения ежедневного и тщательного контроля за уровнем гликемии, так как через 2—4 дня содержание сахара в крови больных начинает быстро увеличиваться, в связи с чем требуется соответствующее увеличение дозы инсулина.

Обязательным компонентом терапии сахарного диабета является полноценная физиологическая диета, которую рассчитывают, исходя из потребностей растущего плода, массы и характера работы беременной. В среднем беременные с нормальной массой тела должны потреблять около 200—250 г углеводов, 60—70 г жиров и 1—2 г белка на 1 кг массы тела (2000—2200 ккал) в сутки, необходимы также витамины и липотропные вещества. У беременных с ожирением калорийность пищи должна быть снижена до 1600—1900 ккал.

Основным требованием, предъявляемым к диете при сахарном диабете, является стабильность потребления углеводов. Больная должна твердо знать, какое количество углеводов следует получать при каждом приеме пищи и строго придерживаться этого правила. Прием пищи больной должен совпадать по времени с началом и максимальным действием инсулина. Беременные, которым вводят комбинацию простого инсулина и препаратов пролонгированного действия, должны получать продукты, богатые углеводами, через 1, 2 и 5 ч после инъекции препарата, затем каждые 4—5 ч, а также обязательно перед сном и при пробуждении (во избежание развития поздней гипогликемии).

При выборе продуктов и составлении меню необходимо принимать во внимание часто встречающиеся при сахарном диабете заболевания печени, почек, а также развитие позднего токсикоза. Следует помнить, что назначение разгрузочных дней у страдающих сахарным диабетом беременных не показано, а употребление легко всасываемых углеводов (сахар, сладости) разрешается только для купирования гипогликемических состояний.

Большое внимание необходимо уделять лечению кетоацидоза, кетонемической и гипогликемической комы. При наличии кетоацидоза следует прежде всего выявить причину возникновения этого осложнения (нарушение диеты, недостаток инсулина, инфекция, интоксикация) и по возможности устранить ее. Лечение кетоацидоза проводят по следующим принципам. Из рациона беременной исключают жиры, увеличивают количество вводимых углеводов и липотропных веществ (овсяные и фруктовые дни). Дозу вводимого инсулина значительно повышают и введение препаратов инсулина пролонгированного действия в течение дня дополняют несколькими инъекциями простого инсулина. Если кетоацидоз развился у больной, которая еще не получала инсулин (вновь выявленный диабет), то назначают дробное введение (не реже 4—5 раз в день) простого инсулина.

После промывания желудка и очищения кишечника для выведения больной из состояния кетоацидоза рекомендуется наладить внутривенное капельное введение 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (500 мл). Назначают также раствор натрия гидрокарбоната (250—200 мл) под контролем кислотно-щелочного состояния крови и 5% раствор глюкозы (300 мл). Внутривенное введение натрия гидрокарбоната целесообразно заменить после очищения кишечника содовыми клизмами (по 100 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната 3 раза через 2 ч). До полного устранения кетоацидоза при подборе более рациональной дозировки инсулина показано ежедневное определение уровня глюкозурии ацетона в пяти — шести порциях мочи и по возможности более частое исследование сахара крови.

Лечение диабетической комы начинают с введения больших доз инсулина, что необходимо для устранения относительной резистентности к нему. Вводят 50—100 ЕД простого инсулина внутривенно и такую же дозу препарата под кожу. Доза зависит от продолжительности и тяжести коматозного состояния, а также уровня гипергликемии. Если через 1—2 ч уровень глюкозы не снизился, то необходимо повторить введение той же дозы инсулина внутривенно и подкожно. В дальнейшем каждые 2 ч вводят по 40—50 ЕД инсулина под контролем определения уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, сахара и ацетона в моче. В том случае, если уровень глюкозы снизился до 13,87—11,10 ммоль/л (250—200 мг%) в крови и 1—2% в моче, а также отмечено уменьшение ацетонурии дозу инсулина снижают до 20—26 ЕД, а интервалы между инъекциями удлиняют до 4—6 ч. В этот период при проведении инсулинотерапии нужна большая осторожность, так как даже небольшая

передозировка инсулина может привести к тяжелой гипогликемии. После выведения больной из коматозного состояния, устранения кетонемии, а также снижения гипергликемии (ниже 11 ммоль/л, или 200 мг%) и глюкозурии (ниже 1%) можно ограничиться четырехкратным подкожным введением инсулина по 10—16 ЕД в сутки.

Параллельно с проведением инсулинотерапии ведут борьбу с обезвоживанием организма, вводя большое количество изотонического раствора натрия хлорида. Обычно начинают с внутривенного введения изотонического раствора натрия хлорида (до 2000 мл), затем через 2—3 ч, когда уровень гипергликемии снижается до 11,1—13,87 ммоль/л (200—250 мг%), назначают 5% раствор глюкозы на изотоническом растворе натрия хлорида, а затем 4% раствор натрия гидрокарбоната (200—250 мл). Всего за сутки вводят не менее 3—5 л жидкости.

Для устранения коллапса и лечения сердечной недостаточности показано подкожное введение кордиамина, камфоры и кофеина каждые 3 ч. Ввиду того что большие дозы инсулина способствуют снижению уровня калия в плазме, через 4—8 ч после начала лечения при достаточном диурезе больной назначают 1 г калия хлорида в 3% растворе каждые 4 ч (3 г в сутки). Скорость введения раствора, содержащего калий, не должна превышать 500 мл/ч. Терапию проводят под контролем определения калия в крови или по данным ЭКГ.

После того как больная придет в сознание, ей назначают обильное питье (сладкий чай, боржом, фруктовые соки, которые содержат большое количество калия). В ближайшие 2—3 дня назначают диету с большим количеством углеводов при значительном ограничении жиров. Больные должны соблюдать постельный режим и находиться под строгим врачебным наблюдением в течение 3—5 дней. Показано введение антибиотиков широкого спектра для профилактики часто встречающихся инфекционных осложнений.

Помимо традиционного, или классического, метода инсулинотерапии, при кетоацидотической коме предложено также лечение малыми дозами инсулина.

Внутримышечное введение небольших доз инсулина. Больному вводят 20 ЕД простого инсулина внутримышечно, при шоке — дополнительно внутривенно еще 10 ЕД, а затем каждый час — по 5—10 ЕД внутримышечно под контролем уровня гликемии, глюкозурии и кетонурии. После снижения гликемии до 11—13 ммоль/л переходят на подкожные инъекции. Этот метод прост, дает меньше осложнений, а время выведения больного из комы сравнительно невелико.

Постоянная внутривенная инфузия небольших доз инсулина. Простой инсулин разводят в изотоническом растворе хлорида натрия в концентрации 0,5 ЕД/мл и вводят внутривенно со скоростью 5—10 ЕД/2. Когда уровень гликемии снижается до 11—13 ммоль/л, переходят на подкожное введение

небольших доз (4—6 ЕД) каждые 2—4 ч. Контроль за уровнем гликемии, глюкозурии и кетонурии необходимо осуществлять каждый час.

Лечение гиперосмолярной комы проводят в основном по тем же принципам: инсулинотерапия, борьба с обезвоживанием и гипокалиемией. Однако при этом надо учитывать достаточно высокую чувствительность больных к инсулину. В связи с этим даже при очень высокой гипергликемии (1000 мг%, или 55 ммоль/л) начальная доза инсулина не должна превышать 50 ЕД, а последующие дозы надо назначать осторожно под контролем уровня гликемии. Инфузионную терапию начинают с введения гипотонического (0,45%) раствора натрия хлорида, а после снижения гликемии до 11 ммоль/л (200 мг%) вводят 5% раствор глюкозы. Общий объем инфузионной жидкости составляет 10—15 л/сут. Первые 2—3 л раствора вводят в течение 1—2 ч, затем скорость инфузии снижают.

Лечение гипогликемической комы. При появлении симптомов гипогликемического состояния больной следует дать сладкий чай с молоком, мед, сахар и т. д. При тяжелых гипогликемических состояниях необходимо ввести внутривенно 20—50 мл 40% раствора глюкозы.

Поскольку в отличие от ацидотической комы гипогликемические состояния могут развиваться очень быстро, больные должны быть знакомы с симптомами гипогликемии и мерами борьбы с ней. У больных, получающих инсулин, в кармане всегда должны быть наготове несколько кусков сахара или конфет, а также записка, в которой сказано о том, что больная получает инсулин и при бессознательном состоянии ей необходимо ввести глюкозу.

В тех случаях, когда сразу трудно отличить ацидотическую кому от гипогликемической, лечение надо начинать с внутривенного введения глюкозы. При гипогликемической коме больные обычно приходят в себя уже после введения 20—40 мл 40% раствора глюкозы, что позволит поставить правильный диагноз.

В то же время однократное введение больной с кетонемической комой глюкозы при условии последующего ее правильного лечения не представляет собой такой опасности, как ошибочное введение инсулина на фоне тяжелого гипогликемического состояния.

В обобщенном виде рекомендации по ведению беременности и родов у больных сахарным диабетом, а также реанимации новорожденных представлены в табл. 21.

Таблица 21

Ведение беременности и родов у больных сахарным диабетом

Акушерская или диабетическая ситуация	Тактика врача	Примечание
	I. При поступлении в родильный стационар	
Жалобы на слабость, потливость, чувство голода, дрожь	В приемном отделении: а) срочно определить уровень гликемии (с помощью глюкотеста или в лаборатории); б) дать беременной сладкий чай или молоко, внутривенно ввести глюкозу (20—60 мл 40% раствора в зависимости от изменения состояния беременной и уровня сахара в крови); в) для того чтобы не допустить гипогликемии, при переводе в отделение патологии беременных необходимо спросить беременную, когда и сколько она получала инсулина, когда и что поела. Если после введения инсулина больная не ела, то ее следует накормить (хлеб с чаем, стакан молока)	Может развиться гипогликемическое состояние
Жалобы на слабость, тошноту, сонливость, сухость во рту, боли в животе	а) в смотровой срочно сделать анализ мочи на ацетон и определить уровень гликемии; б) при выявлении кетоацидоза ввести простой инсулин (в зависимости от уровня гликемии), дать обильное сладкое питье, хлеб; в) выяснить акушерскую ситуацию.	Боли в животе, которые часто принимают за начинающуюся родовую деятельность, являются одним из признаков кетоацидоза
Повышенный тонус матки при сроке беременности меньше 35 нед	Сразу же при поступлении начать лечение угрожающих преждевременных родов	
Больная поступает в состоянии комы, но генез комы (гипогликемическая или кетоацидотическая) неизвестен	Начинать с внутривенного введения глюкозы (20—60 мл 40% раствора). При легкой гипогликемии быстро наступает улучшение, при тяжелой вслед за одномоментным внутривенным введением необходимо наладить капельное введение 10% раствора глюкозы. Если кома гипергликемическая, то следует вводить инсулин внутривенно (до 50 ЕД) и внутримышечно (до 50 ЕД). Инсулинотерапию продолжают в зависимости от уровня гликемии. Дальнейшее лечение см. «Лечение диабетической комы».	Если у беременной имеется гипогликемия, то после введения глюкозы сразу наступает улучшение

	II. В отделении патологии беременных	
Срок беременности у больных сахарным диабетом свыше 33 нед	Обязательно спрашивать о характере шевеления плода. При указании на ухудшение шевеления надо провести антигипоксическую терапию, наблюдать $1^1/_2$—2 ч. При повторном осмотре врач должен сам определить шевеление плода. Если улучшение шевеления плода не наступает, то даже при хорошем сердцебиении плода следует решать вопрос о срочном родоразрешении	Беременные иногда не чувствуют шевеления плода
	III. Роды	
Гигантский плод, тазовое предлежание, тяжелый ювенильный диабет с сосудистыми осложнениями, ухудшение функционального состояния плода (при сроке беременности свыше 36 нед)	Кесарево сечение до начала родовой деятельности (по возможности после амниотомии)	Если операцию производят в связи с наличием крупного плода или с ухудшением его состояния, то необходимо применить нижнесрединный разрез и истмико-корпоральное вскрытие матки
Та же ситуация при сроке беременности 35—36 нед	Начать с родовозбуждения, не затягивать безводный период, а затем при выраженной родовой деятельности перейти к абдоминальному родоразрешению	Менее зрелые плоды лучше адаптируются к условиям внеутробного существования в процессе родового акта
Та же ситуация при сроке беременности меньше 34 нед	Роды через естественные родовые пути	При недоношенной беременности дети после кесарева сечения, как правило, погибают от ателектаза легких, поэтому кесарево сечение производят только по серьезным показаниям со стороны матери
Дородовое излитие околоплодных вод при сроке беременности меньше 35 нед и неподготовленных родовых путях	Повторное создание гормонального фона с применением лидазы, спазмолитиков, медикаментозное родовозбуждение (через 5—6 ч)	

Продолжение

Акушерская или диабетическая ситуация	Тактика врача	Примечание
Дородовое излитие вод или амниотомия при зрелой шейке матки и сроке беременности 36 нед	Создать гормональный фон, ждать не больше 1—1½ ч. Если за этот период не разовьется полноценная родовая деятельность, приступить к родовозбуждению окситоцином	При отсутствии эффекта надо решать вопрос об абдоминальном родоразрешении
Первый период родов затягивается (свыше 8—10 ч)	Решать вопрос о кесаревом сечении	При затянувшихся родах развиваются очень стойкая слабость родовой деятельности (особенно во втором периоде), асфиксия плода, которые вынуждают применить акушерские щипцы, что нередко заканчивается травмой или гибелью плода
Выраженная родовая деятельность, первый период несколько затянулся, открытие 4—5 см, жалобы на усталость	Обеспечить медикаментозный сон (виадрил, ГОМК)	
Конец первого периода родов. Родовая деятельность не усиливается или появляется тенденция к ослаблению схваток	Срочно приступить к активации схваток окситоцином	
Начало второго периода родов	Заблаговременно перевести роженицу в родильный зал. Строго следить за состоянием плода, профилактика гипоксии плода, при подозрении на гипогликемию внутривенно ввести глюкозу	
Врезывание головки плода	При удовлетворительном состоянии плода не следует спешить с выведением головки. Головку выводить во время паузы между схватками	Плечевой пояс плода опустится ниже, и рождение плечиков по времени совпадает с потугой

Врезывание головки затягивается, сердцебиение плода меняется	Показаны выходные щипцы еще до появления признаков гипоксии. При крупном плоде предпочтительнее эпизиотомия	Может возникнуть необходимость форсированно извлекать плечевой пояс
Головка родилась, затруднено выведение плечевого пояса	После эпизиотомии вводят руку во влагалище, поворачивают плечевой пояс и выводят заднюю ручку	
	IV. Реанимация новорожденного (обязательное присутствие педиатра при рождении ребенка)	
Восстановление дыхания	Производят отсасывание слизи еще до внутреннего поворота плечиков	
Роды при сроке беременности меньше 36 нед Кесарево сечение при сроке меньше 37 нед (без асфиксии) или роды при сроке беременности свыше 37 нед (легкая асфиксия)	Искусственная вентиляция легких. Прекращать ее следует после того, как при выслушивании легких врач убедился, что дыхание хорошо проводится во всех отделах легких	Отсутствие асфиксии и крик у незрелого ребенка не исключают развития ателектаза
Выраженная асфиксия у зрелого или легкая асфиксия у незрелого новорожденного (ребенок кричит, но после крика тонус не повышается, остается резко сниженным, крик слабый, легкие не расправляются)	Интубация и искусственная вентиляция легких в течение 20—30 мин. После появления хорошего тонуса, розовой окраски кожных покровов отключить аппарат, но не экстубировать ребенка. Проверить адекватность дыхания, согреть новорожденного	Переохлаждение ведет к снижению P_{O_2} и нарастанию ацидоза
Новорожденный выведен из состояния асфиксии. Дыхание самостоятельное	Применить метод создания положительного давления в дыхательных путях (метод Грегори) для профилактики ателектаза легких. При обработке пуповины не накладывать скобку. Оставить культю пуповины для инфузионной терапии	
После отключения аппаратного дыхания и применения аппарата Грегори состояние ребенка ухудшилось	Вновь показано длительное аппаратное дыхание	Расправления легочной ткани полностью достигнуть не удалось

Продолжение

Акушерская или диабетическая ситуация	Тактика врача	Примечание
	V. Коррекция метаболических нарушений, профилактика отека мозга и кровоизлияний у новорожденного	
Сразу после рождения ребенка	Пережать пуповину	Профилактика плеторы
Легкая асфиксия при сроке беременности 36 нед	В вену пуповины ввести (под контролем кислотно-щелочного состояния) 15—20 мл 5% раствора натрия бикарбоната или 25 мг кокарбоксилазы с 7—8 мл 10% раствора глюкозы. Внутримышечно ввести 0,1 мл/кг 1% раствора викасола	Профилактика кровоизлияний
При сроке беременности 36 нед независимо от наличия асфиксии	То же и внутримышечное введение гидрокортизона в дозе 5 мг/кг	Стимуляция образования сурфактанта
Выраженная асфиксия	То же	Профилактика отека мозга
Выраженная гипергидратация	Через 1—$1^1/_2$ ч после рождения ребенка ввести внутримышечно лазикс 0,1 мл/кг	
Клинические симптомы гипогликемии, уровень глюкозы ниже 1,66 ммол/л (30 мг%)	Капельное внутривенное введение 20% раствора или через зонд в желудок до повышения уровня гликемии свыше 2,2 ммоль/л (40 мг%)	Лечение гиногликемии
Профилактика и лечение постгипоксической энцефалопатии	50—100 мг/кг ГОМК	Профилактика отека мозга

ГЛАВА 5. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Многолетний опыт работы по проблеме «сахарный диабет и беременность» позволил нам прийти к выводу о том, что основной задачей при решении главного вопроса акушерской диабетологии — охраны здоровья больных сахарным диабетом матерей и снижения частоты перинатальной патологии — является обеспечение полной метаболической компенсации заболевания матери еще до наступления беременности. Выраженная декомпенсация сахарного диабета у матери вызывает значительную дискорреляцию гормональных и метаболических процессов в организме плода, которая приводит к неравномерному созреванию, перенапряжению и истощению соответствующих органов и систем. Это в свою очередь резко повышает риск возникновения недостаточности их функции. В связи с этим только при наличии стойкой компенсации заболевания у матерей гормонально-метаболические показатели у их детей могут приблизиться к таковым у здоровых новорожденных.

Многолетний опыт нашей работы свидетельствует о том, что даже при нерезко выраженных проявлениях декомпенсации диабета у матери, возникших в первые недели беременности, нарушается развитие плодного яйца, которое часто не удается устранить при условии дальнейшего неосложненного течения беременности, а также достаточной компенсации диабета матери в более поздние сроки. Повреждающее влияние на плод могут оказывать даже кратковременные метаболические изменения (гипогликемия), возникающие у больных с некомпенсированным течением сахарного диабета при попытках снизить уровень глюкозы до нормы. Следовательно, организм больной матери должен быть адаптирован к полной компенсации диабета еще до наступления беременности.

Подтверждением этой концепции являются опубликованные в последние годы итоги работ тех специализированных клиник, в которых обеспечивали компенсацию диабета у беременных путем мониторного наблюдения за уровнем гликемии и автоматическую его коррекцию с помощью различных систем биостаторов. Таким образом, высказанное нами положение о необходимости полной метаболической компенсации диабета у матери еще до беременности является вполне обоснованным.

В настоящее время вопросы организации охраны здоровья матери и ребенка при сахарном диабете приобретают особенно важное значение. Значительный рост заболеваемости сахарным диабетом, прогрессивное увеличение в последние годы числа родов у этой категории больных при сохранении высокой перинатальной смертности и заболеваемости их детей привели к тому, что пробле-

ма охраны здоровья больных сахарным диабетом матерей из сугубо акушерской превратилась в проблему общемедицинскую и приобрела большое социальное значение. Это в свою очередь обусловливает необходимость участия в решении этой проблемы целого ряда медицинских служб и пересмотра организационных принципов оказания лечебной и профилактической помощи таким больным.

Можно считать целесообразным создание совместного рабочего совета при Министерстве здравоохранения СССР, задачей которого являлась бы координация организационной, лечебной и научно-исследовательской работы по данной проблеме. Таким образом можно будет рационально объединить усилия представителей различных медицинских дисциплин.

В организации охраны здоровья больных сахарным диабетом матерей и их детей должны быть выделены три этапа: I этап — организация диспансерного наблюдения за женщинами, больными сахарным диабетом до беременности; II этап — создание стройной системы ведения беременности и родов при сахарном диабете; III этап — организация диспансерного наблюдения за потомством родителей, больных сахарным диабетом, и их профилактического лечения.

Принципы организации наблюдения за женщинами, больными сахарным диабетом, и охраны их здоровья до наступления беременности. Данные мероприятия предусматривают: 1) общую санацию, компенсацию сахарного диабета и проведение воспитательной работы среди девочек-подростков, больных сахарным диабетом; 2) организацию диспансерного наблюдения за больными сахарным диабетом женщинами детородного возраста, их санацию, соответствующее обследование и лечение.

Для проведения в жизнь организационных принципов наблюдения за этими женщинами необходимо выявление среди детей и подростков лиц с повышенным риском развития сахарного диабета, организация за ними диспансерного наблюдения, проведение периодического обследования, создание рационального режима и при необходимости осуществление профилактического лечения.

При наличии клинически выраженного и скрыто протекающего сахарного диабета наряду с тщательным амбулаторным наблюдением, компенсацией заболевания и проведением общеукрепляющего лечения обязательна ежегодная профилактическая госпитализация больных подростков в эндокринологические отделения. Такая госпитализация, помимо тщательного клинического обследования и осуществления лечебных мероприятий, направленных на компенсацию заболевания, должна обязательно предусматривать цикл занятий, обеспечивающих повышение «диабетологической» культуры больных подростков.

Чрезвычайно важным элементом воспитания больных девушек-подростков является создание у них правильного представления об особенностях течения беременности и родов при сахарном диабете, неблагоприятном влиянии этого заболевания на потомство. Необходимо, чтобы больные девушки поняли, что беременность, которая и для здорового организма является физиологической

нагрузкой, требующей перестройки и мобилизации всех адаптационных механизмов, для больных женщин может быть весьма опасна. В связи с этим многим больным сахарным диабетом беременность и роды противопоказаны по состоянию их здоровья. Кроме того, даже при отсутствии явных противопоказаний, учитывая ограниченные компенсаторные резервы таких больных, число беременностей у больных сахарным диабетом женщин должно быть ограничено. Исходя из этих предпосылок, каждая девушка, больная сахарным диабетом, должна быть еще до замужества осведомлена об этом. Им необходимо привить представление о необходимости создания во время беременности наиболее благоприятных условий для развития плода.

Существенной предпосылкой организации необходимого наблюдения за больными сахарным диабетом женщинами детородного возраста до беременности является создание тесных рабочих контактов между районными эндокринологами и акушерами-гинекологами женских консультаций. При этом в организационном плане целесообразно передать в женскую консультацию списки больных сахарным диабетом женщин детородного возраста, состоящих на учете у районного эндокринолога. Это облегчит: 1) организацию совместно с районными эндокринологами диспансерного наблюдения за этими больными и необходимой санации их; 2) организацию заблаговременного клинического обследования больных (с участием врачей разных специальностей) для совместного решения вопроса о наличии противопоказаний к деторождению у каждой из наблюдаемых больных; 3) обеспечение больных сахарным диабетом женщин необходимыми контрацептивами; 4) обязательную перед наступлением планируемой беременности госпитализацию больных, цель которой заключается в достижении полной метаболической компенсации заболевания, что предохранит плод в критический для него период раннего эмбриогенеза от повреждающего влияния обменных нарушений матери.

Противопоказаниями к сохранению беременности при сахарном диабете следует считать: 1) наличие прогрессирующих сосудистых осложнений диабета (пролиферирующая ретинопатия, интеркапиллярный гломерулосклероз с почечной недостаточностью и гипертензией); 2) наличие инсулинорезистентных и лабильных форм сахарного диабета; 3) наличие диабета у обоих супругов, что резко увеличивает опасность раннего заболевания детей; 4) сочетание сахарного диабета и резус-сенсибилизации матери; 5) сочетание сахарного диабета и активного туберкулеза легких; 6) наличие в анамнезе у больных с хорошо компенсированным до и во время беременности диабетом повторных случаев гибели детей или рождения потомства с пороками развития. На основании собственного многолетнего опыта работы с беременными, больными сахарным диабетом, мы пришли к убеждению, что, помимо сугубо медицинских предпосылок, для сохранения беременности у этих больных требуются особенно благоприятные бытовые, семейные и психоло-

гические условия. Если женщина, больная сахарным диабетом, в связи со сложившимися обстоятельствами не готова полностью перестроить свой режим в соответствии с развивающейся беременностью, то прогноз такой беременности всегда сомнителен.

Принципы организации ведения беременности и родов при сахарном диабете. Исходя из особенностей течения беременности и родов при сахарном диабете, нами разработаны основные рекомендации по ведению беременных, страдающих сахарным диабетом: 1) раннее выявление у беременных клинически выраженных и скрыто протекающих форм сахарного диабета; 2) своевременное определение у больных сахарным диабетом (если это не было проведено до беременности) степени риска для решения вопроса о целесообразности сохранения у них беременности; 3) полная метаболическая компенсация сахарного диабета; 4) тщательная профилактика и лечение осложнений сахарного диабета; 5) правильный выбор срока и методов родоразрешения; 6) проведение адекватных реанимационных мероприятий, тщательное лечение и выхаживание новорожденных.

Обязательной предпосылкой выполнения этих задач является организация постоянного диспансерного специализированного наблюдения за беременными, больными сахарным диабетом, как в условиях поликлиники, так и в стационаре. Весьма существенным организационным моментом в системе охраны здоровья больных сахарным диабетом матерей и их потомства является решение вопроса, где и как должны наблюдаться беременные, страдающие сахарным диабетом, с различной тяжестью и продолжительностью заболевания. Этот вопрос, как правило, решают врачи женских консультаций.

В процессе ведения таких больных приходится решать очень сложные вопросы. У некоторых женщин появление при беременности сахара в моче обусловлено снижением порога проницаемости сосудов почек. В связи с этим беременным с глюкозурией, у которых в процессе обследования не выявлено повышенного предрасположения к развитию диабета, установлено наличие нормогликемии и нормальной толерантности к углеводам, можно поставить предположительный диагноз «глюкозурия беременных». Такие женщины могут находиться под наблюдением в районной женской консультации и рожать в родильных домах общего типа, но им необходимо произвести повторные анализы крови и мочи. У таких женщин в течение первого года после родов следует периодически определять сахар в крови и моче. При наличии у них нормогликемии и аглюкозурии диагноз «гликозурия беременных» можно считать подтвержденным.

Беременные с повышенной степенью риска развития сахарного диабета, но с нормальной толерантностью к углеводам и неосложненным акушерским анамнезом могут находиться под диспансерным наблюдением врача женской консультации и эндокринолога (терапевта). Непременным условием такого наблюдения является постоянное соблюдение принципа диабетической настороженно-

сти, так как при появлении типичных жалоб, ухудшении анализов крови и мочи, прогрессировании осложнений беременности женщина должна быть своевременно госпитализирована, лучше всего в специализированное по сахарному диабету акушерское или эндокринологическое отделение.

Беременных с вновь выявленным гестационным диабетом необходимо немедленно госпитализировать в эндокринологическое или специализированное по сахарному диабету акушерское отделение для дополнительного обследования, выбора оптимальной дозы инсулина и проведения курса соответствующего лечения. В дальнейшем за всеми беременными с гестационным диабетом необходимо вести тщательное наблюдение, им следует проводить соответствующее лечение. Это относится даже к тем беременным, у которых под влиянием проводимой терапии наблюдается стойкая нормализация углеводного обмена.

Оптимальным для беременных с клинически выраженным и скрыто протекающим сахарным диабетом является диспансерное наблюдение в специализированных по сахарному диабету акушерских отделениях, работающих на базе многопрофильных больниц или диабетических центров, которые имеют возможность полностью обеспечить их как акушерской, так и эндокринологической помощью. При отсутствии подобных отделений таких беременных целесообразно направлять в специально выделенную женскую консультацию под наблюдение хорошо знакомых со спецификой акушерской диабетологии акушера и эндокринолога (терапевта). Стационарное лечение беременных, больных сахарным диабетом, при отсутствии у них акушерских осложнений и сроке беременности до 20 нед целесообразно проводить в эндокринологическом отделении. Со второй половины беременности их необходимо госпитализировать в акушерское отделение, функционирующее на базе многопрофильной больницы и располагающее достаточно мощной лабораторной службой.

Организация диспансерного наблюдения за потомством матерей, больных сахарным диабетом, и их профилактического лечения. Для потомства матерей, больных сахарным диабетом, характерны выраженные сдвиги в адаптивных реакциях, обусловленные нарушениями их гормонально-метаболического статуса, неравномерное созревание органов и систем, которые в определенной мере сохраняются и в более позднем возрасте.

Об этом свидетельствуют проведенные нами исследования, показавшие, что из 20 клинически здоровых детей в возрасте до 2 лет, родившихся от больных сахарным диабетом матерей, только у 4 ГТГ были расценены как нормальные. Это дает основание отнести детей, рожденных больными сахарным диабетом родителей, в группу с наиболее высокой степенью риска по развитию эндокринопатий. В связи с этим целесообразно при выписке из акушерского отделения передавать сведения об этих новорожденных не только в детские консультации, но непосредственно и районному педиатру-эндокринологу.

Последующее диспансерное наблюдение, динамическое обследование этих детей, создание для них рационального режима и профилактическое лечение облегчат не только их санацию, но и своевременную диагностику возможных эндокринопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами клинико-лабораторные исследования позволяют сделать следующие выводы. Гормональные изменения у матерей с ИЗД и их плодов при неосложненном течении диабета и беременности характеризуются наличием выраженных нарушений, которые у матери проявляются снижением, а у плода — значительным повышением секреторной активности инсулярного аппарата.

Компенсаторная активация гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем выражена у этих больных недостаточно для устранения нарушений секреции инсулина. Это обусловливает различную направленность обменных процессов: катаболическую — у матери и преимущественно анаболическую — у плода. Наличие у рожениц и их плодов гипореактивности контринсулярных систем вызывает снижение адаптивных возможностей матери и плода.

Характерные для больных ИНЗД более выраженная активация гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне незначительного повышения секреторной активности инсулярного аппарата и снижение относительной активности адренергического звена симпатико-адреналовой системы обусловлены влиянием относительной инсулиновой недостаточности, не устраненной диетическими мероприятиями. Причиной аналогичных гормональных нарушений у их плодов является гиперфункция фетальных β-клеток, образовавшихся под воздействием относительной инсулиновой недостаточности матери. Это отражает как функциональную взаимосвязь между гормональным статусом больных сахарным диабетом рожениц и их плодов, так и относительную автономность последних. Эффективной мерой профилактики выявленных нарушений является своевременное проведение адекватной инсулинотерапии даже при легких формах заболевания.

В родах, осложнившихся развитием легкой интранатальной гипоксии плода, наблюдаются небольшое снижение функции фетальных β-клеток поджелудочной железы и компенсаторная активация контринсулярных систем, что сопровождается изменениями обменных процессов, направленными на мобилизацию дополнительных источников энергии, необходимых в условиях гипоксии. Развитие тяжелой гипоксии приводит к резкому угнетению гормональной активности плода.

Эти реакции неспецифичны для сахарного диабета, но степень компенсаторной активации гормональных систем плода при легкой асфиксии значительно ниже, а ее угнетение при нарастании гипоксии более выражено, чем у плодов здоровых матерей.

Сравнительный анализ гормональных и метаболических изменений у плодов, родившихся в состоянии асфиксии, и у их матерей свидетельствует о том, что в ряде случаев интранатальная гипоксия плода может быть обусловлена гормональными и метаболическими нарушениями, наблюдающимися у больной матери.

Влияние сосудистых поражений, характерных для сахарного диабета, на гормонально-метаболический статус больных рожениц проявляется угнетением у них секреторной активности инсулярного аппарата и функции гипофизарно-надпочечниковой системы. Повышение биосинтеза катехоламинов и усиление адренергического влияния можно считать компенсаторным ответом симпатико-адреналовой системы на абсолютную инсулиновую недостаточность. Отмечены также значительные нарушения липидного обмена у рожениц, в первую очередь повышение уровня холестерина и фосфолипидов, принимающих участие в формировании диабетической ангиопатии. Отличительной особенностью гормональных изменений у плодов от матерей с диабетической ангиопатией является доминирующее влияние хронической внутриутробной гипоксии, вызванное нарушениями процессов микроциркуляции, особенно в фетоплацентарной системе.

Наиболее выраженные гормональные и метаболические изменения у плодов от больных матерей наблюдаются при декомпенсации диабета во время беременности. Развившаяся на фоне напряженной активности всех гормональных систем, особенно высокой секреторной функции инсулярного аппарата плода, выраженная катаболическая направленность его обменных процессов (высокий уровень гликемии, увеличение суммарной концентрации свободных аминокислот, наличие выраженной трансминерализации, значительная гипопротеинемия, высокие показатели осмолярности крови) свидетельствует о снижении биологического эффекта фетального инсулина. Следовательно, при длительно существующей и тяжелой декомпенсации сахарного диабета матери, наблюдающейся во время беременности, у плода развивается относительная инсулиновая недостаточность. В то же время при компенсированном во время беременности диабете большинство гормональных и метаболических показателей матери и плода приближается к таковым в норме. Однако достижение нормогликемии не обеспечивает полной нормализации обменных процессов у больной матери и ребенка, о чем свидетельствует наличие у них нарушений липидного обмена и электролитного баланса. Это вызывает необходимость углубить понятие «компенсация диабета у беременных», заменив его более широким выражением «нормализация обменных процессов у женщин, больных сахарным диабетом».

Характерной чертой гормональных изменений у новорожденных при сахарном диабете матери является преобладание у них в ран-

нем постнатальном периоде инсулярного влияния, обусловленного высоким исходным уровнем ИРИ и медленным его снижением, а также неадекватной компенсаторной активацией контринсулярных систем. Это приводит к резкому снижению уровня гликемии. Наблюдаемую у таких детей раннюю активацию процессов липолиза и катаболической фазы обмена белка можно расценивать как защитную реакцию, направленную на мобилизацию дополнительных источников энергии. Однако эта реакция нерезко выражена и кратковременна, что снижает ее компенсаторную значимость.

Характерная для потомства матерей, больных сахарным диабетом, функциональная дезорганизация гормональных систем вызывает замедленное и затрудненное становление процессов адаптации в анте- и постнатальном онтогенезе, способствует неравномерному созреванию у них различных органов и систем (раннее становление функции инсулярного аппарата, надпочечников и выделительной функции почек при относительной незрелости легочной ткани). Особенно резко выражены эти изменения у плодов и новорожденных при декомпенсации диабета матери, так как они последовательно подвергаются в этих случаях двойному неблагоприятному влиянию: относительной инсулиновой недостаточности — в период внутриутробного развития и энергетического дефицита — после рождения. Этим обусловлены их высокая перинатальная смертность, в 3 раза превышающая таковую в общей группе детей, больных сахарным диабетом, и крайне осложненное течение неонатального периода.

При анализе факторов, наиболее часто встречающихся при развитии основных проявлений диабетической фетопатии, установлено следующее: вероятность антенатальной смерти и пороков развития у детей максимально выражена при декомпенсации диабета матери в ранние сроки и в конце беременности, при наличии длительной тяжелой протеинурии и гипертензии (диабетическая микроангиопатия). Антенатальная смертность плодов от женщин, у которых во время беременности отмечается высокий уровень гипергликемии, повышается в 3, а при тяжелых формах позднего токсикоза — в 2 раза.

На основании полученных данных можно считать, что непосредственными причинами антенатальной гибели плодов и формирования у них пороков развития чаще всего являются: 1) тяжелые нарушения в раннем эмбриональном периоде, обусловленные гормонально-метаболическими сдвигами в организме матери (состояние кетоацидоза), что вызывает необходимость нормализации обменных процессов матери до наступления беременности; 2) нарастание энергетического дефицита у плода, вызванное уменьшением количества глюкозы, переходящего через плацентарный барьер (гипогликемические состояния матери) к плоду, что усиливает гипоксию матери и плода. Значительное нарастание тканевой гипоксии лежит также в основе повреждающего влияния на плод тяжелых и длительно протекающих токсикозов, которые, как

показали наши исследования, особенно часто наблюдаются при декомпенсации диабета.

Таким образом, между гормональной дисрегуляцией в организме матери и плода и развитием у них тканевой гипоксии существуют тесные причинно-следственные отношения, которые осложняют внутриутробное развитие плода и в ряде случаев приводят к его гибели или формированию пороков развития. Большое значение при этом имеет суммарное влияние тех факторов, которые обладают сравнительно небольшой информационной мерой относительно развития пороков или гибели плодов, но тем не менее в совокупности создают тот фон, который заметно влияет на формирование диабетической фетопатии.

Основными причинами смертности детей больных сахарным диабетом в интра- и неонатальный период следует считать прогрессирующую перинатальную гипоксию и родовую травму. При гестационном возрасте менее 36 нед перинатальная гипоксия развивается у новорожденного даже при отсутствии у него асфиксии в момент рождения. Обусловлено это характерной для потомства больных сахарным диабетом матерей значительной функциональной незрелостью, особенно незрелостью легких, недостаточным синтезом и повышенным разрушением сурфактанта, что является результатом гормонально-обменных нарушений и рассматривается как одно из проявлений диабетической фетопатии. Перинатальная гипоксия более зрелых плодов представляет собой дальнейшее развитие антенатальной гипоксии и достаточно часто сочетается с осложненным течением родов, особенно со слабостью родовой деятельности.

В значительном числе наблюдений анатомические проявления родовой травмы расцениваются патоморфологами как результат тяжелой антенатальной гипоксии. Кроме того, родовая травма может быть получена при затрудненном извлечении плода, обусловленном, согласно нашим наблюдениям, преимущественно упорной слабостью родовой деятельности, иногда в сочетании с диабетической макросомией плода. Таким образом, слабость родовой деятельности наряду с перинатальной гипоксией являются наиболее характерными для сахарного диабета осложнениями родового акта, которые часто оказывают крайне неблагоприятное влияние на исход родов.

Повышенную частоту этих осложнений при сахарном диабете можно объяснить наличием у матери и плода функциональной дезорганизации их гормонально-метаболических процессов, которые затрудняют становление реакций адаптации, приводят к их быстрому истощению, снижают компенсаторные реакции организма.

Формирование избыточной массы тела (диабетическая макросомия) обычно наблюдается при наличии выраженного фетального гиперинсулинизма, развивающегося под сочетанным влиянием относительной инсулиновой недостаточности и нарушений липидного обмена матери с непродолжительным и нетяжелым течением

заболевания. На этом фоне доминирует анаболический эффект инсулина, стимулирующий процессы липосинтеза, способствующие формированию диабетической макросомии.

Наличие у матери длительного, тяжело протекающего, декомпенсированного диабета, осложненного микроангиопатиями или тяжелыми формами позднего токсикоза, обусловливает прогрессирование нарушений микроциркуляции и тем самым приводит к усилению хронической гипоксии матери и плода. В этих условиях снижается активность гормональных систем плода, в том числе и анаболический эффект инсулина, начинают преобладать процессы липолиза и рождаются дети с относительно малой массой тела.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что в сложном комплексе факторов, способствующих формированию диабетической фетопатии, обычно доминирует перекрестное воздействие на плод основных патогенетических факторов — функциональной дезорганизации гормональных систем и хронической тканевой гипоксии матери и плода. При этом в зависимости от сочетанного фонового влияния других факторов степень выраженности и пути развития диабетической фетопатии могут быть различными.

Диспансерное динамическое наблюдение за течением беременности и сахарного диабета предпочтительнее проводить в условиях специализированного акушерского отделения для беременных с сахарным диабетом. Обязательными являются тщательное наблюдение за состоянием обменных процессов у беременной и индивидуальная коррекция дозировок инсулина в сочетании с назначением антигипоксических средств, проведением инфузионной терапии, направленной на улучшение процессов микроциркуляции. Во второй половине беременности особое внимание следует уделять профилактике невынашивания.

Дородовая госпитализация должна осуществляться не позднее 32-й недели беременности. Родоразрешение в зависимости от полученных данных проводят с учетом функциональной незрелости плода. При достаточной зрелости плода, учитывая снижение у матери и плода компенсаторных резервов, следует расширять показания к абдоминальному родоразрешению. При наличии диабетических ангиопатий необходимо строго соблюдать все правила по ведению беременных с ИЗД и дополнять их повторным специальным обследованием для исключения прогрессирования во время беременности ангиопатий. Необходимо также повторное проведение корригирующей терапии в ранние сроки беременности с использованием средств антигипоксической и липотропной терапии.

Беременных с легкими формами диабета следует обязательно переводить на инсулинотерапию. Диспансерное наблюдение за такими больными возможно в женской консультации, но при наличии специально подготовленных акушера и терапевта.

Проведение реанимационных и лечебных мероприятий у новорожденных осуществляется с учетом тяжести и степени компенсации диабета у матери, гестационного возраста, срока и метода

родоразрешения, состояния ребенка при рождении и показателей его метаболизма.

В системе организации лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом женщинам и их детям целесообразно выделить три этапа.

I этап — организация прегестационного наблюдения за больными сахарным диабетом девушками и женщинами детородного возраста. Он предусматривает строгую компенсацию заболевания, динамическое обследование для заблаговременного выявления противопоказаний к деторождению, обязательную госпитализацию перед планируемой беременностью с целью прегестационной нормализации обменных процессов, воспитание правильных представлений о специфике течения и исхода беременности при сахарном диабете.

II этап — рациональное ведение беременности и родов при сахарном диабете. Он заключается в раннем выявлении среди беременных явных и скрыто протекающих форм сахарного диабета, своевременном решении вопроса о целесообразности сохранения беременности, организации амбулаторного и стационарного ведения беременности и родов у больных с различной тяжестью диабета.

При выявлении глюкозурии беременных, неосложненном акушерским и эндокринологическом анамнезе беременные могут находиться под наблюдением в районных женских консультациях и акушерских отделениях общего типа, но при этом обязательно повторное обследование во время беременности и после родов.

Беременные с повышенной по сахарному диабету степенью риска, но с нормальной толерантностью к углеводам могут одновременно находиться под наблюдением женской консультации и эндокринолога.

При нарастании степени риска они должны быть своевременно госпитализированы и переданы под специализированное наблюдение.

Беременные с вновь выявленным сахарным диабетом подлежат срочной госпитализации для дополнительного обследования и соответствующего лечения. В связи с высокой частотой неблагоприятных исходов беременности больные этой группы должны наблюдаться в строгом соответствии с требованиями, установленными для больных с тяжелыми формами диабета даже при появлении у них после лечения нормогликемии.

Оптимальным вариантом для беременных с клинически выраженным диабетом является диспансерное наблюдение и родоразрешение в специализированном акушерском отделении. При сроке беременности до 20 нед и отсутствии акушерских осложнений компенсацию диабета целесообразно проводить в эндокринологических, а со второй половины беременности — в акушерских отделениях.

Обязательными являются тщательное наблюдение за состоянием обменных процессов беременных, коррекция дозировок ин-

сулина в сочетании с назначением антигипоксических средств, проведением инфузионной терапии. Во второй половине беременности особое внимание следует уделять профилактике невынашивания.

Дородовая госпитализация должна осуществляться не позже 32 нед беременности для постоянного наблюдения за состоянием беременной и плода, компенсации диабета, профилактики и лечения осложнений беременности, проведения антигипоксической терапии. При наличии у беременных диабетической ангиопатии показано широкое применение антигипоксической и липотропной терапии, которую следует начинать в возможно более ранние сроки беременности.

У беременных с легкими формами диабета целесообразно проводить адекватную инсулинотерапию. Диспансерное наблюдение за такими больными возможно в женской консультации только при наличии специально подготовленных акушера и терапевта. Вопрос о сроке родов у больных сахарным диабетом решается в зависимости от состояния матери и плода, степени его зрелости. Методом выбора является родоразрешение через естественные родовые пути, однако снижение компенсаторных резервов у больных рожениц и их плодов обусловливает в ряде случаев необходимость расширения показаний к абдоминальному родоразрешению. Реанимационные и лечебные мероприятия у новорожденных осуществляются с учетом тяжести и степени компенсации диабета матери, срока и метода родоразрешения, состояния ребенка при рождении и показателей его метаболизма.

III этап — диспансерное наблюдение за потомством больных сахарным диабетом матерей. Проводится не только своевременная диагностика возможных эндокринопатий, но и выявление больных с особо неблагоприятным для детей более старшего возраста прогнозом заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алексеева Г. Г. Содержание гормона роста в крови у инсулинорезистентных и инсулиночувствительных больных сахарным диабетом в процессе компенсации. — Пробл. эндокринол., 1978, № 1, с. 3—9.

Аржанова О. Н. Содержание катехоламинов у беременных женщин здоровых и страдающих поздним токсикозом. — Акуш. и гин., 1978, № 11, с. 60—61.

Афанасьева В. М., Баграмян Э. Р., Цыбульская И. С. Соматотропная функция плода в родах. — Вопр. охр. мат., 1976, № 6, с. 31—33.

Балаболкин М. И. Секреция гормона роста в норме и патологии. — М.: Медицина, 1978. — 173 с.

Бибергайль Х. Инсулин и его роль в патогенезе и диагностике сахарного диабета. — В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 239—248.

Второва В. Г., Марченко Л. Ф., Смажнова Н. А. и др. Инсулинемия у беременных и рожениц, больных сахарным диабетом, и их новорожденных. — Педиатрия, 1976, № 9, с. 25—27.

Второва В. Г., Савченко Т. Н., Коврижина Л. П. и др. Содержание соматотропного гормона гипофиза у рожениц, больных сахарным диабетом. — Вопр. охр. мат., 1979, № 6, с. 58—61.

Гартман Г. Влияние тяжести и длительности сахарного диабета матери на вес плода. — В кн.: Сахарный диабет и беременность. М., 1978, с. 70—73.

Грищенко В. И., Яковцева А. Ф., Губина Т. И. Значение соматотропной активности аденогипофиза и участие эпифиза в развитии крупного плода. — Акуш. и гин., 1983, № 5, с. 41—44.

Грыжак И. П., Тимошенко Л. В. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы при недонашивании беременности. — Вопр. охр. мат., 1980, № 4, с. 48—51.

Ефимов А. С. Патогенез диабетических ангиопатий. — Пробл. эндокринол., 1982, № 4, с. 85—88.

Кадырова А. А., Каттаходжаева М. Х. К вопросу о многоводии у женщин, страдающих сахарным диабетом. — В кн.: Экстрагенитальная патология у беременных и некоторые вопросы профилактики перинатальной смертности. Ташкент, 1980, с. 52—56.

Калитс И. А., Лейснер У. Т. Изучение нарушений толерантности к глюкозе у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Пробл. эндокринол., 1977, № 2, с. 6—11.

Клюшина Г. А., Акиева Б. А., Рей-Карро И. Э., Лобанова А. М. Иммунореактивный инсулин в крови беременных женщин с различными нарушениями теста на толерантность к глюкозе. — Пробл. эндокринол., 1976, № 5, с. 7—10.

Князев Ю. А., Вахрушева Л. Л., Ступин И. В. Роль печени в регуляции инсулина, С-пептида и глюкозы в крови. — Пробл. эндокринол., 1981, № 4, с. 39—41.

Князев Ю. А., Вахрушева Л. Л., Голованова В. Б., Желтиков Н. С. Влияние 3′, 5′-АМФ на секрецию инсулина у здоровых животных и у животных с аллоксановым диабетом. — Пробл. эндокринол., 1980, № 3, с. 53—55.

Комаров Е. К. Содержание сахара в крови и иммунореактивного инсулина в плазме крови у здоровых беременных женщин в динамике пробы на толерантность к глюкозе. — Пробл. эндокринол., 1975, № 1, с. 6—11.
Кондратович Л. М., Савченко Н. А., Степанова Н. А. Содержание гормона роста и иммунореактивного инсулина в крови новорожденных при заболевании матери сахарным диабетом. — Вопр. охр. мат., 1982, № 1, с. 64—66.
Конради Е. К., Матвеева О. Ф. Значение глюкозурии беременных как фактора риска в отношении сахарного диабета. — Пробл. эндокринол., 1977, № 2, с. 52—56.
Косилова Е. С., Лобанова А. М., Старосельцева Л. К., Переслегина А. А. Изучение уровня глюкагона и инсулина у больных сахарным диабетом. — Пробл. эндокринол., 1982, № 1, с. 3—6.
Кошелева Е. Г., Уголева С. В., Вейсман В. А. Комплексное лечение позднего токсикоза у беременных с сахарным диабетом. — Акуш. и гин., 1980, № 5, с. 56—58.
Левина С. Е. Формирование эндокринной системы в пренатальном развитии человека. — М.: Медицина, 1976. — 200 с.
Мазовецкий А. Г., Завадский П. С., Турсунова Б. и др. Иммунореактивный инсулин и С-пептид при нарушении толерантности к глюкозе у родственников больных сахарным диабетом. — Пробл. эндокринол., 1980, № 1, с. 8—11.
Макаров И. А., Соловьев М. С., Фриго Н. В. и др. О функциональном состоянии гипофизарно-надпочечниковой системы при нормально протекающей беременности. — Акуш. и гин., 1981, № 5, с. 30—31.
Мосин В. И., Ягода А. В., Гросман В. Е. Содержание паратгормона кальцитонина и цАМФ крови при сахарном диабете. — Тер. арх., 1980, № 8, с. 80—83.
Палладu Г. А., Поклитаро М. Г., Мукуца Е. В. Состояние глюкокортикоидной функции коры надпочечников во время беременности и родов. — Вопр. охр. мат., 1975, № 6, с. 61—64.
Полякова Г. П., Уголева С. В. Новорожденные матерей, больных сахарным диабетом с детского и юношеского возраста. — Вопр. охр. мат., 1982, № 1, с. 66—70.
Пономарев А. Г. Инсулиновая активность плазмы крови у плодов и новорожденных при асфиксии, влияние инсулина течение гипоксии и ликвидация ее последствий. — Пробл. эндокринол., 1978, № 1, с. 66—72.
Рассохин А. В., Кобозева Н. В. Влияние особенностей течения беременности на становление адренокортикотропной функции фетального аденогипофиза. — В кн.: Современные методы диагностики и лечения перинатальной патологии. М.: Ереван, 1981, с. 160—161.
Романова Е. П. Беременность и роды при сахарном диабете. — М.: Медгиз, 1963. — 164 с.
Руководство по клинической эндокринологии/Под ред. В. Г. Баранова. —Л.: Медицина, 1977. — 663 с.
Савельева Г. М. Особенности адаптации новорожденного к внеутробной жизни в норме и при осложненном течении беременности. — Вопр. охр. мат., 1976, № 1, с. 3—8.
Совченков Ю. И., Лобынцев К. С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать—плод. — М.: Медицина, 1980. — 239 с.
Савченко О. Н., Спородок Л. М., Степанова Н. С. Тропная функция гипофиза у новорожденных детей и влияние на нее патологии беременности и родов. — Вопр. охр. мат., 1981, № 6, с. 57—60.
Себко Т. В. Липидный спектр крови у матери и плода при сахарном диабете. — В кн.: Сахарный диабет и беременность. — М., 1978, с. 27—35.
Сегельман М. М. Патологическая анатомия и патогенез диабетических эмбриофетопатий. — Педиатрия, 1975, № 5, с. 87—81.
Славнов В. Н., Энштейн Е. В., Ефимов Л. С. и др. Взаимосвязь концентрации соматостатина в крови и секреция соматотропина, инсулина и глюкагона при эндокринных заболеваниях. — Пробл. эндокринол., 1981, № 2, с. 3—5.

Славнов В. Н., Энштейн Е. В., Малинкович В. Д. и др. Соматотропная функция гипофиза при эндокринных заболеваниях. — Пробл. эндокринол., 1977, № 6, с. 29—34.
Старосельцева Л. К., Лобанова А. М., Косилова Е. С. и др. Содержание инсулина и глюкагона при разных формах сахарного диабета. — Тер. арх., 1980, № 8, с. 59—61.
Старостина Т. А. Функциональное состояние системы гипофиз—кора надпочечников при первичной слабости и во время введения простагландина и окситоцина. — Акуш. и гин., 1977, № 11, с. 9—12.
Уголева С. В. Изучение липидного обмена у беременных женщин, больных сахарным диабетом, и у женщин с физиологической беременностью.— Пробл. эндокринол., 1977, № 1, с. 14—18.
Уголева С. В., Баранов В. Г., Кошелева Н. Г. и др. Особенности течения беременности и сахарного диабета у беременных с большой давностью заболевания. — Пробл. эндокринол., 1982, с. 1, с. 6—10.
Устинович А. К., Зубович В. К., Шишко Г. А. Влияние асфиксии на становление некоторых эндокринных систем плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде. — Вопр. охр. мат., 1981, № 8, с. 37—40.
Утевский А. М., Осинская В. О. Обмен катехоламинов и некоторые механизмы адаптации.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 132—134.
Федорова М. В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода. — М.: Медицина, 1982. — 207 с.
Шехтман М. М., Лукичева Т. А., Большакова Т. Д. и др. Состояние симпато-адреналовой системы при физиологической и осложненной беременности. — Сов. мед., 1976, № 6, с. 104—108.

Aerts L., van Assche F. A. Ultrastructural changes of endocrine pancreas in pregnant rats. — Diabetologia, 1975, Bd 11, S. 285—289.
Amendt P. Neugeborene diabetischer Mütter. II Mitteilung Mokrosomie, Glucosehomestase und innere Sekretion. — Kinderärztl. Prax., 1978, Bd 46, N 7, S. 349—350.
Artal R., Platt L. D., Kammula P. K. et al. Sympathoadrenal activity in infants of diabetic mothers. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1982, vol. 142, N 4, p. 436—440.
Asson R., Heuclin C., Girard J. R., Reach G., Basdevant A., Predine J. Insulin-induced hypoglycemia is not aggravated by Somatostatin in Insulin-dependent diabetes. — Diabéte et Metab., 1979, vol. 5, N 3, p. 189—194.
Barnes A. J., Bloom S. R., Mashiter R. et al. Persistent metabolic abnormalites in diabetes in the absence of glucagon. — Diabetologia, 1977, Bd 13, S. 71—75.
Bergman L., Westerberg B., Lindstedt G. Per Arne Lundborg. Possible involvement of growth hormone in the pathogenesis of early neonate hypocalcemia in infants of diabetic mothers. — Biol. Neonat., 1978, vol. 34, N 1—2, p. 72—77.
Blankstein J., Fujieda K., Reyes F. J. et al. Cortisol, 11-desoxycortisol and 21-desoxycortisol concentrations in amniotic fluid during normal pregnancy.— Amer. J. Obstet. Gynec., 1980, vol. 137, N 7, p. 781—784.
Brazy J. E., Crenshaw M., Brumley G. W. Cortisol content in amniotic fluid of healthy and diabetic pregnant. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1978, vol. 132, p. 567—570.
Carr B. R., Parker C. R., Madden J. D. et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1981, vol. 139, N 4, p. 416—422.
Chin-Chu-Lin P., River B. A., Moawad A. H. et al. Amniotic fluid C — peptide levels in pregnant diabetic women. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1981, vol. 139, N 4, p. 390—396.
Clarke W. L., Santiago J. V., Kipnis D. M. The effect of hyperglucagonemia on blood glucose concentrations and on Insulin requirements in insulin-requiring diabetes Mellitus. — Diabetes, 1978, vol. 27, N 6, p. 649—652.

Constam G. R. Praktische Diabetesfragen. II. Problem der diabetischen Angiopathie. — Dtsch. med. Wschr., 1964, Bd 89, S. 2083—2084.
Corbier P., Roffi J. Increased adrenocortical activity of newborn rat. — Biol. Neonat., 1978, vol. 33, p. 72—79.
Cryer P. E. Glucose counterregulation in man. — Diabetes, 1981, vol. 30, N 3, p. 261—264.
Czech W., Jeske W., Kaniewski M., Pisarek-Miedzinska D. Endocrinology of pregnancy I Denominations of concentrations of triiodothyronine, thyroxine, effective thyroxine, thyreotrophin and growth hormone in normal pregnancy, labour and in cord blood. — Zbl. Gynäk., 1979, Bd 101, N 17, S. 1071—1081.
Dempe A., Michaelis D., Heinke P. et al. Haufigkeit des Gestationaldiabetus sowie Veränderungen der Insulinsekretion bei schwangeren. — Zbl. Gynäk., 1979, Bd 101, N 9, S. 585—592.
Divers N. A. Amniotic fluid catecholamines and metabolites in intrauterine groth retazdation. — Amer. J. Obset. Gynec., 1981, vol. 41, N 6, p. 608—610.
Dokumov St., Milanoiv St., Pavlova P. L'hormone somatotrope et l'hormone somato-mammotrope placentaire chez le mere et le nouveau-ne aussiotot apres la naissance. — Rev. franc. Gynec., 1975, vol. 70, N 7—9, p. 479—482.
Drost H., Grüneklee D., Kley H. K. et al. Untersuchungen zur glucagon, STH und cortisol secretion bei insulininduzierten Hypoglykamie bei insulin abhängigen Diabetikern (IDD) ohne autonome neuropathic. — Klin. Wschr., 1980, Bd 58, N 21, S. 1197—1205.
Dupouy J. P., Chatelain A., Allaume P. Absence of transplacental passage of ACT in the rat.—Biol. Neonat., 1980, vol. 37, N 1—2, p. 96—102.
Falluca F., Tinelli E. P., Giangrande L., De Gado F. Influence of Pregnancy glucagon levels in insulin dependent diabetic women. — Acta Diab. Lat., 1979, vol. 16, N 4, p. 359—364.
Fisher P. M., Sutherland H. W., Bewsher P. D. The insulin response to glucose infusion in normal human pregnancy. — Diabetologia, 1980, Bd 19, N 1, S. 15—20.
Fisher P. M., Sutherland H. W., Bewsher P. D. The insulin response to glucose infasion in gestational diabetes. — Diabetologia, 1980, Bd 19, N 1, S. 10—14.
Fredholm B. B., Lunell N. O., Persson B., Wayer J. Actions of salbutaminol in late pregnancy: plasma cyclic AMP, Insulin and C-peptide, carbohydrate and lipid metabolites in diabetic and non-diabetic women. — Diabetologia, 1978, Bd 14, N 4, S. 235—248.
Fuhrmann K. Die Therapie des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. — In: Zentrale Therapicempfehlungen der DDR 1982. Berlin, 1982, S. 1—11.
Furuhashi N., Takahashi T., Fukaya T. et al. Plasma adrenocorticotropic hormone, betalipotrophin and β-endotrophin in human foetus at delivery. Correlation with weight and placental weight. — Gynec. Obstet. Invest., 1982, vol. 14, N 3, p. 236—240.
Gabbe S. G., Mestman H. L. Management and outcome of closs A. — Amer. J. Obstet. Gynek., 1977, vol. 127, N 5, p. 465—469.
Gillmer M. D., Beard R. W., Brooke F. M., Oakley N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Part I. Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. — Brit. Med. J., 1975, vol. 3, p. 399—402.
Gödel E., Amendt P., Amendt U., Abbrecht G. Diabetes und Schwangerwehalft. Eine klinische und statistische Analise von 1800 Schwangerschaften und Entbindungen aus den Jahren 1952—1971.—Zbl. Gynäk., 1975, Bd 97, N 29, S. 1435—1443.
Gödel E., Amendt P., Amendt U. et al. Diabetes mellitus und Schwangerschaft 1-ste Mitteilung. — Fortschr. Geburtsh. gyn., 1975, Bd 54, S. 33—44.
Gödel E., Amendt P., Amendt U. et al. Diabetes mellitus und Schwangerschaft II Mitteilung. — Fortschr. Geburtsh. gyn., 1975, Bd 54, S. 45—55.
Göser K., Meierl W., Fritschi J. et al. Plasma hormonprofile bei Mutter und Kind. — Arch. Gynäk., 1977, Bd 224, N 1—4, S. 125—126.

Halter J. B., Pflug A. E. Effect of anesthesia and surgical stress on insulin secretion in man. — Metabolism, 1980, vol. 29, Suppl., p. 1124—1127.
Herington A. C., Martin F. I. R., McBain J. C. Non-suppresible insulin-like activity during pregnancy in women with diabetes mellitus. — Clin. Endoer., 1981, vol. 15, N 2, p. 133—137.
Hartmann F., Butte W., Brackebusch H. D. Vergluchende Bestimmung von Transkortin, Gesamt-Cortisol und freien Cortisol im Plasma von Muttern, Neugeborenen und nicht—schwangeren Frauen. — Z. Geburtsh. u. Perinat., 1981, Bd 185, N 1, S. 15—19.
Hendrics S. A., Lippe B. M., Kaplan S. A. et al. Insulin binding of erythrocytes of normal infants, children and adults. — J. clin. Endocr., 1981, vol. 52, N 5, p. 969—974.
Hultquist G. T. Morphology of the endocrine organs in infants of diabetic mothers. — In: Diabetes/Eds. R. R. Rodriguez et al. Amsterdam, 1971, p. 678—679.
Kajinuma H., Kanazawa J., Sando H. et al. Human plasma C-peptide Immunoreactivity. Its correlation with immunoreactive insulin in diabetes and chronic liver and renal diseases. — Endoer. Jap., 1979, vol. 26, N 1, p. 65—73.
Kalhan S. C., Genwartz R., Adam P. A. L. Placental bacrier to human insulin I^{125} in insulin-dependent diabetic mothers. — J. clin. Endocr., 1975, vol. 40, p. 139—140.
Kasser T. R., Martin R. J., Allen C. E. Effect of gestational alloxan diabetes and fasting on fetal lipogenesis and lipid deposition in pigs. — Biol. Neonat., 1981, vol. 40, p. 105—115.
Kim Y. S., Jeon J., Jatoi J., Kim J. Fetal macrosomia in diabetic multiparous animals. — Diabetologia, 1981, Bd 20, N 3, p. 213—216.
Kitzmiller J. L., Choterty J. P., Younger M. D. et al. Diabetic Pregnancy and perinatal morbidity. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1978, vol. 131, N 5, p. 560—578.
Konig S., Vest M., Stahl M. Interrelation of maternal and foetal glucose and free fatty acids. The role of insulin and glucagon. — Europ. J. Pediat., 1978, vol. 129, N 3, p. 187—195.
Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. — Acta endocr. (Kbh), 1975, vol. 79, p. 709—710.
Kühl C. A., Holst J. S. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ration in gestational diabetes. — Diabetes, 1976, vol. 25, p. 16—18.
Lagercrontz H., Bistoletti P. Catecholamine release in newborn infant at birth.— Pediat. Res., 1977, vol. 11, p. 889—893.
Lange H. Die perinatale Mortalitat bei Diabetes. — Zbl. Gynäk., 1960, Bd 27, S. 1025—1026.
Leblan E. H., Anderson J. R., Jen S. S. C. Glucagon secretion in late pregnancy and puerperium. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1976, vol. 125, N 5, p. 708—710.
Logaras G., Maroidis D., Paradelis A. et al. Secretion der Katecholamine mahrend der Schwangerschaft. — Zbl. Gynäc., 1975, Bd 97, N 22, S. 1364—1366.
Luttormann J. A., Bernard T. Y., Van Laar A. The relationship between residual insulin-secretion and metabolic stability in type I (insulindependen) diabetes. — Diabetologia, 1981, Bd 21, N 2, S. 99—102.
Luychx A., Gerard J., Gaspard U., Lefebvre P. J. Plasma glucagon levels in normal women during pregnancy. — Diabetologia, 1981, Bd 21, N 2, S. 549—550.
Luyckx A., Caspard U., Lefebvre P. Influence of elevated plasma free fatty acids on the glucagon responce to hypoglycemia in normal and in pregnant women. — Metabolism., 1979, vol. 27, N 9, p. 1035—1040.
Madsbad G., Krarup T., Reuger L. et al. Insulin secretory reserve in insulin-dependent patient of time of diagnosis at the first 180 days of insulin treatment. — Acta endocr. (Kbh.), 1980, vol. 95, N 3, p. 359—363.
Meistas M. T., Ladik L., Margolis S., Kowarski A. A. Correlation of urinary excretion of C-peptide with the integrated concentration and secretion rate of insulin. — Diabetes, 1981, vol. 30, N 8, p. 639—643.

Murphy B. E. P. Human fetus serum cortisol levels related to gestational age: Evidence of a midgestational fall and steep late gestational rise, induced of sex or mode of delivery. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1982, vol. 144, N 3, p. 276—282.
Nolten W., Reuckert P. Elevated free cortisol index in pregnancy. Possible regulatory mechanism. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1981, vol. 139, N 4, p. 492—498.
Nwosu U. C., Wallach E. E., Feldman J. D., Bondiovanni A. M. Parturition-induced changes in maternal plasma cortisol levels. — Obstet. and Gynec., 1975, vol. 46, p. 263—264.
Ohneda A., Watanabe K., Horigome K. et al. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in Diabetes mellitus. — J. clin. Endocr., 1978, vol. 27, N 2, p. 185—186.
De Pailleretes F., Chartier M. Le nouveau he de lametre diabetique. — Rev. Pediat., 1977, vol. 13, N 1, p. 5—8.
(Pedersen Y.) Педерсен Е. Диабет у беременной и ее новорожденный: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1979. — 337 с.
Persson B., Lunell N. O. Metabolic control in diabetic pregnancy: variations in plasma concentrations of glucose, free fatty acids, glycerol, ketone bodies, insulin and human chorionic somatomammotropin during the last trimester. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, vol. 122, p. 737—738.
Persson B., Centz J., Kellum M., Thorell J. Metabolic observations in infants of strictly controlled diabetic mothers. — Acta paediat. Scand. (Uppsala), 1975, vol. 65, N 1, p. 1—9.
Sadoyez-Goffaux F., Sadoyez J. C., Devos G. J., Fou P. P. Insulin and glucagon secretion in islets isolated from fetal and neonatal rats. — Diabetologia, 1979, Bd 16, N 2, p. 121—123.
Scholz H. R., Huther K. J. Plasma cortisol and corticosterone in normal and diabetic women during pregnancy and labor and after delivery. — Horm. Metab. Res. (Stuttg.), 1978, Bd 3, S. 215—216.
Skryten A., Johnson P., Samsiol G., Gustatson A. Studies in diabetes pregnancy. — Acta obstet. gynec. scand., 1976, vol. 55, p. 211—215.
Steinbach Ch., Getottner H., Kuhne H. Gestation bei fruhmanifestem diabetes mellitus. — Zbl. Gynäk., 1983, Bd 105, S. 422—426.
Tasca C., Chelarn E., Sdrobici D. Fatt cell cize—body weight correlation in newborn. Endocrinologie, 1978, Bd 16, N 4, S. 287—289.
Van Assche F. A. The fetal endocrine pancreas. — In: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn/Eds. H. W. Suthorland, J. M. Stowers. Edinburgh, 1975, p. 68—69.
Vermes J., Kajtar J., Szabo E. Changes of maternal and fetal pituitary—adrenocortical functions during human labor.—Hormone Res. (Basel), 1979, vol. 11, N 5, p. 213—218.
Vialettes B., Vague P. Yntreret clinique du dosage du peptide. — Diabete et Metab., 1980, vol. 6, N 3, p. 225—229.
Viforia C. P. El tratamiento de la diabetica embarazada. — Rev. iber. Endocr., 1976, vol. 23, N 137, p. 493—514.
Weiss P. A. Die Uberwachung des Ungerborenen bei Diabetes mellitus an Hand von Fruchtwasserinsulin werten. — Wien klin. Wschr., 1979, Bd 91, N 9, S. 293—304.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Ирина Михайловна Грязнова
Виктория Григорьевна Второва

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Зав. редакцией *А. В. Елисеева*

Редактор *А. П. Кирющенков*

Редактор издательства *Н. В. Кирсанова*

Переплет художника *Г. А. Шипова*

Художественный редактор *О. А. Четверикова*

Технический редактор *З. А. Романова*

Корректор *Н. П. Проходцева*

ИБ № 3203

Сдано в набор 22.04.85. Подписано к печати 31.07.85. Т-02609. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага кн.-журн. имп. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,0. Усл. кр.-отт. 13,0. Уч.-изд. л. 14,60. Тираж 25 000 экз. Заказ 1087. Цена 1 р. 20 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», 103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.

